

# **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

## **FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la  
Ciencia



## **TESIS DOCTORAL**

### **Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de próstata en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Luis Gijón de la Santa**

Directores

Romana Albadalejo Vicente  
María Vicenta García Rosado  
José Ramón Méndez Montesino

**Madrid, 2014**

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL:  
EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE SUPER-  
VIVENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOSPITALES  
PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

LUIS GIJÓN DE LA SANTA

MADRID 2014



# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA



## TESIS DOCTORAL EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE SUPER- VIVENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

AUTOR:  
LUIS GIJÓN DE LA SANTA

DIRECTORES:

DRA. D. ROMANA ALBADALEJO VICENTE  
DR. D. JOSÉ RAMÓN MÉNDEZ MONTESINO  
DRA. D. MARÍA VICENTA GARCÍA ROSADO



Cada día sabemos más y  
entendemos menos  
(Albert Einstein)



## SOLICITUD DE CESIÓN DE BASE DE DATOS DE

Don. Luis Gijón de la Santa, con domicilio en la calle Miguel de Unamuno, 12 -3ªA Alcalá de Henares 28806 Madrid, DNI 05694816Q, Licenciado en Medicina y Cirugía.

### SOLICITA

Información de la Base de Datos del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad de Madrid, correspondiente a la localización tumoral próstata y del periodo 1990-2008 y con las características especiales siguientes:

Base de Datos disociada

### FINALIDAD

Tesis doctoral

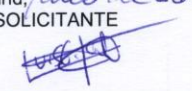
### COMPROMISOS ADOPTADOS POR EL DESTINATARIO DE LA CESIÓN

De conformidad con lo previsto en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13-12-1999, de protección de datos de carácter personal y en particular en lo referido a las medidas de seguridad de los ficheros automatizados, los trabajos que se realicen con los datos facilitados así como su codificación y/o modificación de los registros que se faciliten se realizarán garantizando la adopción de medidas de seguridad de nivel alto. Una vez terminada su utilización, los datos serán destruidos y se facilitará a la Oficina Regional de Coordinación Oncológica certificado de su destrucción.

Los datos cedidos, que son datos disociados, no se utilizarán con finalidad diferente de la prevista, ni serán cedidos o utilizados por persona distinta de la que solicita esta disponibilidad, ajustándose en todo caso su tratamiento a las previsiones contenidas tanto en el referido Real Decreto 994/1999, con en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Provisional.

En el caso de publicación o difusión de los datos o sus resultados, se debe citar el origen de los mismos de forma clara y diferenciada.

Madrid, *junio de 2011*  
EL SOLICITANTE

  
Fdo. Luis Gijón de la Santa

Madrid, *7 de junio de 2011*  
AUTORIZA

  
Fdo. Andrés González Navarro  
Oficina Regional Coordinación Oncológica









**D!! ROMANA ALBALADEJO VICENTE**, Profesora asociada del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia, HACE CONSTAR: Que, como directora del trabajo de investigación presentado por **D. LUIS GIJÓN DE LA SANTA**, bajo el título „EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID", reúne los requisitos necesarios para ser defendido como Tesis Doctoral.

Y, para que así conste, firmo el presente en Madrid a quince de septiembre de dos mil catorce.

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece leer "Romana Albaladejo", rodeada por un óvalo azul.

Fdo.: ROMANA ALBALADEJO VICENTE





**D. JOSÉ RAMÓN MÉNDEZ MONTESINO**, Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Calidad, del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, HACE CONSTAR: Que, como director del trabajo de investigación presentado por **D. LUIS GIJÓN DE LA SANTA**, bajo el título "EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID", reúne los requisitos necesarios para ser defendido como Tesis Doctoral.

Y, para que así conste, firmo el presente en Madrid a quince de septiembre de dos mil catorce.



Fdo.: **JOSÉ RAMÓN MÉNDEZ MONTESINO**





**D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> VICENTA GARCÍA ROSADO**, adjunta de Servicio de Medicina Preventiva y Calidad, del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, HACE CONSTAR: Que, como director del trabajo de investigación presentado por **D. LUIS GIJÓN DE LA SANTA**, bajo el título "EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID", reúne los requisitos necesarios para ser defendido como Tesis Doctoral.

Y, para que así conste, firmo el presente en Madrid a quince de septiembre de dos mil catorce.

Fdo.: M<sup>a</sup> VICENTA GARCÍA ROSADO



## AGRADECIMIENTOS

Agradecer a la Dra. D. Romana Albadalejo Vicente por la oportunidad de realizar esta tesis.

A José Ramón y Maivi por su inestimable colaboración en la dirección de esta tesis.

Al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas por haber abierto esta línea de investigación que ha permitido la realización de esta y otras muchas tesis en el Hospital Central de la Defensa “Gómez-Ulla”.

Agradecer al Dr. D. Andrés González Navarro por la generosidad que siempre demuestra y que puede observarse en el manejo de los datos, y por estar dispuesto en cualquier momento a realizar las gestiones relacionadas con el Registro de Tumores necesarias.

A Irene por su ayuda y paciencia a lo largo de la realización de esta tesis y por sus múltiples consejos.

A todo el Servicio de Medicina Preventiva de Hospital Central de la Defensa “Gómez-Ulla” por su apoyo.

Al Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Complutense de Madrid, en la persona del Dr. D. David Martínez Hernández por permitirme realizar esta tesis.

A Maite por la ayuda prestada en los tediosos asuntos burocráticos, que sin ella hubieran sido infinitamente más difíciles de manejar.

A mi familia por estar ahí siempre que lo he necesitado.





## ABSTRACT

---

### INTRODUCTION

---

Prostate cancer is the fourth most common tumor in the human race, and the second most common in males. It represented an estimated of 307.000 deaths in 2012.

### OBJECTIVES

---

- Understand the descriptive epidemiology of prostate cancer in the Community of Madrid.
- Understand the analytical epidemiology of prostate cancer variables included in the Data Exchange Cancer System (SIDC).
- Analyze the influence of the prostate cancer variables in survival results using the Kaplan-Meier and Cox regression methods.

To achieve these objectives a descriptive statistical analysis is performed using the data provided by the central cancer register of Madrid, which includes 13.965 patients from 1990 to 2012. A survival analysis is also carried out.

### RESULTS

---

It was found that average age was 69.24 years-old. Adenocarcinoma was the most common histological type in all the age groups. The most prevalent stage was regional. The most frequently used treatment was surgery in both localized and regional stages and hormoneotherapy in disseminated stages. Survival rates were 96%, 81% and 63% at 1, 5 and 10 years, respectively. Survival rates were higher for patients under 70 years old, for those with localized extensión, for adenocarcinoma as histological type, and for patients who received just radiotherapy or associated with chemotherapy or immunotherapy followed by surgery as the only treatment. Palliative treatment was the variable with lowest survival rates.

6% of the patients developed multiple primary tumors, and it was more common in patients over 70. Patients with multiple primary tumors had lower survival rates.

## CONCLUSIONS

---

Our results were consistent with those obtained in other studies, finding that younger age and stage, as well as treatments based on radiotherapy or surgery have a higher survival rate. It was also noted that palliative treatment and the presence of multiple primary tumors had lower survival rate.

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ABSTRACT</b> .....   | <b>17</b> |
| INTRODUCTION .....  | 17        |
| OBJECTIVES.....   | 17        |
| RESULTS.....  | 17        |
| CONCLUSIONS .....   | 18        |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....   | <b>23</b> |
| SITUACIÓN DEL PROBLEMA .....  | 25        |
| PORCENTAJE DEL TOTAL .....  | 29        |
| PORCENTAJE DEL TOTAL .....  | 30        |
| FACTORES DE RIESGO .....  | 37        |
| <i>Edad</i> .....   | 37        |
| <i>Etnia</i> .....  | 38        |
| <i>Factores genéticos</i> .....   | 39        |
| DIETA .....   | 41        |
| <i>Grasas animales</i> .....  | 41        |
| <i>Vegetales</i> .....  | 41        |
| <i>Alcohol</i> .....  | 42        |
| <i>Otros componentes:</i> .....   | 42        |
| FACTORES HORMONALES .....   | 43        |
| <i>Hormonas sexuales</i> .....  | 43        |
| <i>Insulina y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)</i> ..... | 43        |
| OBESIDAD .....  | 43        |
| FÁRMACOS .....  | 43        |
| <i>Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)</i> .....                     | 43        |
| INFECCIÓN E INFLAMACIÓN CRÓNICA .....                                     | 44        |
| <i>Prostatitis</i> .....  | 44        |
| <i>Infección por Trichomonas vaginalis</i> .....                          | 44        |
| OTROS .....   | 44        |
| <b>ANATOMÍA</b> .....   | <b>44</b> |
| HISTOLOGÍA.....   | 45        |
| DIAGNÓSTICO .....   | 46        |
| <i>Sospecha clínica</i> .....   | 46        |
| <i>Tacto rectal</i> .....   | 47        |
| <i>PSA</i> .....  | 47        |
| ESTADIAJE.....  | 49        |
| <i>Estadaje clínico</i> .....   | 49        |
| <i>Extensión local</i> .....  | 49        |
| <i>Evaluación de las adenopatías regionales</i> .....                     | 50        |
| TRATAMIENTO:.....   | 54        |
| <i>Seguimiento activo</i> .....   | 55        |
| <i>Radioterapia</i> .....   | 56        |
| <i>Prostatectomía radical</i> .....                                       | 56        |
| <i>Ablación por radioterapia</i> .....                                    | 56        |
| <i>Terapia de privación androgénica</i> .....                             | 56        |
| <b>OBJETIVOS</b> .....  | <b>61</b> |
| <b>SUJETOS Y MÉTODOS</b> .....  | <b>65</b> |
| DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER: .....                      | 67        |
| CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN: .....                                    | 68        |
| VARIABLES UTILIZADAS: .....   | 68        |
| <i>De las variables que proporciona el SIDC:</i> .....                    | 68        |

|   |           |
|---|-----------|
| TRATAMIENTO ESTADÍSTICO .....   | 81        |
| <i>Estadística descriptiva</i> .....                                    | 81        |
| <i>Estadística analítica</i> .....                                      | 81        |
| <i>Análisis de supervivencia</i> .....                                  | 81        |
| <i>Supervivencia a tiempo completo o supervivencia específica</i> ..... | 82        |
| <i>Análisis de COX</i> .....  | 82        |
| <b>RESULTADOS .....</b>   | <b>87</b> |
| ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....  | 89        |
| <i>Características de la población</i> .....                            | 89        |
| <i>Sexo y edad</i> .....  | 90        |
| <i>Características del tumor</i> .....                                  | 95        |
| EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA.....  | 106       |
| <i>Edad en decenios y tipos histológicos agrupados</i> .....            | 106       |
| <i>Edad &lt;70 y ≥ 70 años y tipos histológicos agrupados</i> .....     | 108       |
| <i>Edad en decenios y tumores primarios múltiples</i> .....             | 109       |
| <i>Edad &lt;70 y ≥ 70 años y tumores primarios múltiples</i> .....      | 111       |
| TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS Y EXTENSIÓN TUMORAL.....                   | 112       |
| TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS Y ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO .....     | 113       |
| TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....         | 114       |
| TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS Y TRATAMIENTO AGRUPADO .....               | 115       |
| EXTENSIÓN TUMORAL Y EDAD AGRUPADA EN DECENIOS .....                     | 117       |
| EXTENSIÓN TUMORAL Y EDAD <70 Y ≥ 70 AÑOS.....                           | 118       |
| EXTENSIÓN TUMORAL Y ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO .....                | 119       |
| EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO .....                                   | 121       |
| EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO AGRUPADO .....                          | 122       |
| ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO Y EDAD AGRUPADA EN DECENIOS .....        | 123       |
| ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO Y EDAD <70 Y ≥ 70 AÑOS .....             | 124       |
| ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO AGRUPADO .....             | 126       |
| EDAD <70 Y ≥ 70 AÑOS Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS .....                     | 129       |
| MORTALIDAD .....  | 131       |
| <i>Causa de la muerte</i> .....   | 131       |
| <i>Estado vital y edad agrupada en decenios</i> .....                   | 132       |
| <i>Estado vital y edad &lt;70 y ≥ 70 años</i> .....                     | 133       |
| <i>Estado vital e histología agrupada</i> .....                         | 135       |
| <i>Estado vital y extensión tumoral</i> .....                           | 136       |
| <i>Estado vital y estadio tumoral</i> .....                             | 137       |
| <i>Estado vital y tratamiento</i> .....                                 | 137       |
| SIN TRATAMIENTO/ DESCONOCIDO .....                                      | 138       |
| CIRUGÍA .....   | 138       |
| RADIOTERAPIA .....  | 138       |
| QUIMIOTERAPIA SOLA O ASOCIADA A OTROS TRATAMIENTOS .....                | 138       |
| HORMONOTERAPIA .....  | 138       |
| PALIATIVOS .....  | 138       |
| OTROS TRATAMIENTOS.....   | 138       |
| CIRUGÍA ASOCIADA A OTROS TRATAMIENTOS .....                             | 138       |
| RADIOTERAPIA ASOCIADA A OTROS TRATAMIENTO .....                         | 138       |
| HORMONOTERAPIA ASOCIADO A OTROS TRATAMIENTOS .....                      | 138       |
| <i>Estado vital y tratamiento agrupado</i> .....                        | 139       |
| <i>Estado vital y periodo del estudio en quinquenios</i> .....          | 140       |
| <i>Estado vital y periodo del estudio en decenios</i> .....             | 141       |
| ESTIMACIÓN DE SUPERVIVENCIA .....                                       | 142       |
| MOMENTO DEL INICIO DEL INTERVALO.....                                   | 142       |
| PROPORCIÓN ACUMULADA QUE SOBREVIVE AL FINAL DEL INTERVALO .....         | 142       |
| <i>Por edad</i> .....   | 143       |
| <i>Por histología</i> .....   | 144       |

|  |            |
|--|------------|
| <i>Por extensión tumoral</i> .....                                     | 145        |
| <i>Por estadio tumoral</i> .....                                       | 146        |
| <i>Por tratamiento</i> .....   | 148        |
| <i>Tumores primarios múltiples</i> .....                               | 151        |
| FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESIÓN DE COX. .... | 152        |
| <i>Primer modelo de COX</i> .....                                      | 152        |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....   | <b>157</b> |
| PRESENTACIÓN A LO LARGO DEL PERIODO DEL ESTUDIO .....                  | 159        |
| EDAD .....   | 159        |
| HISTOLOGÍA .....   | 160        |
| <i>Extensión tumoral</i> .....   | 160        |
| TRATAMIENTO .....  | 160        |
| <i>Tratamiento y edad</i> .....  | 161        |
| <i>Tratamiento y estadio</i> .....                                     | 162        |
| TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES .....                                      | 162        |
| MORTALIDAD .....   | 163        |
| <i>Mortalidad y edad</i> .....   | 164        |
| SUPERVIVENCIA.....   | 164        |
| <i>Por estadio</i> .....   | 165        |
| <i>Por edad</i> .....  | 166        |
| MODELO DE COX .....  | 166        |
| <i>Edad</i> .....  | 167        |
| <i>Histología</i> .....  | 167        |
| <i>Extensión y estadio</i> .....                                       | 168        |
| <i>Tratamiento</i> .....   | 168        |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....  | <b>169</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....  | <b>173</b> |









---

SITUACIÓN DEL PROBLEMA

---

El cáncer es la primera causa de muerte en los países desarrollados y la segunda causa en los países no desarrollados (1).

Revisamos las conclusiones de GLOBOCAN 2012 que recoge datos de 20 regiones del mundo que corresponden a 184 países (2)(Fig.1) así como sus análisis en las distintas publicaciones(3).



FIGURA 1. REGIONES ESTUDIADAS POR LA GLOBOCAN

El cáncer de próstata es el cuarto tumor más común en la raza humana y el segundo en hombres. Se estima que se han diagnosticado 1,1 millones de casos de cáncer de próstata en el mundo en 2012 (Figs. 2 y 3).

| Cancer                                     | Incidence |       |         | Mortality |       |         | 5-year prevalence |       |       |
|--|-----------|-------|---------|-----------|-------|---------|-------------------|-------|-------|
|  | Number    | (%)   | ASR (W) | Number    | (%)   | ASR (W) | Number            | (%)   | Prop. |
| Lip, oral cavity                           | 300373    | 2.1   | 4.0     | 145328    | 1.8   | 1.9     | 702149            | 2.2   | 13.5  |
| Nasopharynx                                | 86691     | 0.6   | 1.2     | 50828     | 0.6   | 0.7     | 228698            | 0.7   | 4.4   |
| Other pharynx                              | 142387    | 1.0   | 1.9     | 96090     | 1.2   | 1.3     | 309991            | 1.0   | 6.0   |
| Oesophagus                                 | 455784    | 3.2   | 5.9     | 400156    | 4.9   | 5.0     | 464063            | 1.4   | 8.9   |
| Stomach                                    | 951594    | 6.8   | 12.1    | 723027    | 8.8   | 8.9     | 1538127           | 4.7   | 29.6  |
| Colorectum                                 | 1360602   | 9.7   | 17.2    | 693881    | 8.5   | 8.4     | 3543582           | 10.9  | 68.2  |
| Liver                                      | 782451    | 5.6   | 10.1    | 745517    | 9.1   | 9.5     | 633170            | 1.9   | 12.2  |
| Gallbladder                                | 178101    | 1.3   | 2.2     | 142813    | 1.7   | 1.7     | 205646            | 0.6   | 4.0   |
| Pancreas                                   | 337872    | 2.4   | 4.2     | 330372    | 4.0   | 4.1     | 211544            | 0.7   | 4.1   |
| Larynx                                     | 156877    | 1.1   | 2.1     | 83376     | 1.0   | 1.1     | 441675            | 1.4   | 8.5   |
| Lung                                       | 1824701   | 13.0  | 23.1    | 1589800   | 19.4  | 19.7    | 1893078           | 5.8   | 36.5  |
| Melanoma of skin                           | 232130    | 1.6   | 3.0     | 55489     | 0.7   | 0.7     | 869754            | 2.7   | 16.8  |
| Kaposi sarcoma                             | 44247     | 0.3   | 0.6     | 26974     | 0.3   | 0.3     | 80395             | 0.2   | 1.5   |
| Breast                                     | 1676633   | 11.9  | 43.3    | 521817    | 6.4   | 12.9    | 6255391           | 19.2  | 240.8 |
| Cervix uteri                               | 527624    | 3.7   | 14.0    | 265653    | 3.2   | 6.8     | 1547161           | 4.8   | 59.6  |
| Corpus uteri                               | 319605    | 2.3   | 8.3     | 76155     | 0.9   | 1.8     | 1216504           | 3.7   | 46.8  |
| Ovary                                      | 238719    | 1.7   | 6.1     | 151905    | 1.9   | 3.8     | 586624            | 1.8   | 22.6  |
| Prostate                                   | 1111689   | 7.9   | 31.1    | 307471    | 3.7   | 7.8     | 3923668           | 12.1  | 151.2 |
| Testis                                     | 55266     | 0.4   | 1.5     | 10351     | 0.1   | 0.3     | 214666            | 0.7   | 8.3   |
| Kidney                                     | 337860    | 2.4   | 4.4     | 143369    | 1.7   | 1.8     | 906746            | 2.8   | 17.5  |
| Bladder                                    | 429793    | 3.1   | 5.3     | 165068    | 2.0   | 1.9     | 1319749           | 4.1   | 25.4  |
| Brain, nervous system                      | 256213    | 1.8   | 3.4     | 189394    | 2.3   | 2.5     | 342914            | 1.1   | 6.6   |
| Thyroid                                    | 298102    | 2.1   | 4.0     | 39769     | 0.5   | 0.5     | 1206075           | 3.7   | 23.2  |
| Hodgkin lymphoma                           | 65950     | 0.5   | 0.9     | 25469     | 0.3   | 0.3     | 188538            | 0.6   | 3.6   |
| Non-Hodgkin lymphoma                       | 385741    | 2.7   | 5.1     | 199630    | 2.4   | 2.5     | 832843            | 2.6   | 16.0  |
| Multiple myeloma                           | 114251    | 0.8   | 1.5     | 80015     | 1.0   | 1.0     | 229468            | 0.7   | 4.4   |
| Leukaemia                                  | 351965    | 2.5   | 4.7     | 265461    | 3.2   | 3.4     | 500934            | 1.5   | 9.6   |
| All cancers excl. non-melanoma skin cancer | 14090149  | 100.0 | 182.3   | 8201030   | 100.0 | 102.4   | 32544633          | 100.0 | 626.7 |

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only.  
ASR (W) and proportions per 100,000.

FIGURA 2. INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA A LOS CINCO AÑOS ESTIMADA EN AMBOS SEXOS

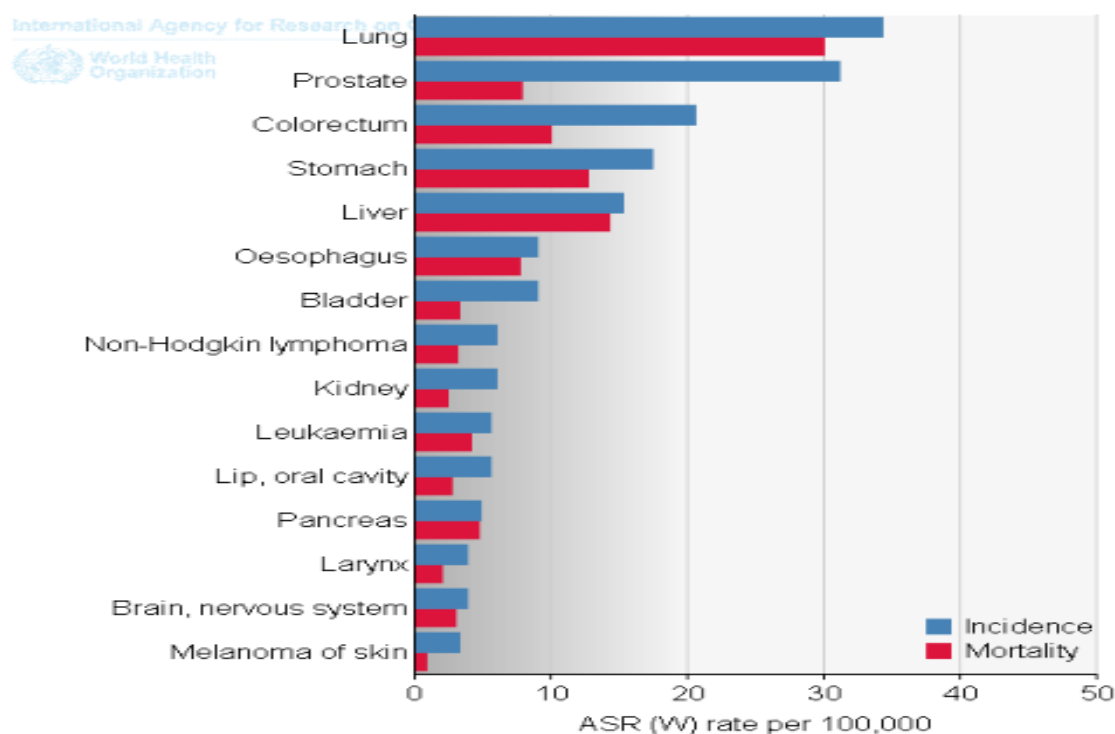


FIGURA 3. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LOS DISTINTOS TUMORES EN LA POBLACIÓN MASCULINA

El cáncer de próstata representa un 15% de todos los tumores en hombres, diagnosticándose casi el 70% de los casos en los países desarrollados.

La incidencia varía en función de la población estudiada (Fig. 4).

La incidencia más elevada se localiza en Australia/Nueva Zelanda, Norte America y el oeste y norte de Europa. Esto se debe a que el test del PSA está ampliamente implantado en estos lugares.

La incidencia es también relativamente alta en ciertas áreas menos desarrolladas como la región del caribe, Africa del sur y Sudamerica.

Por el contrario, la incidencia es baja en la población asiática.

Con 307.000 muertes estimadas en 2012, el cáncer de próstata es la quinta causa de muerte en hombres (6,6% del total).

El número de muertes es superior en las áreas menos desarrolladas que en las áreas desarrolladas (165.000 y 142.000 respectivamente).

La mortalidad es superior en la población negra (incluye la población del Caribe y Africa subsahariana), intermedia en americanos y habitantes de Oceanía y muy baja en la población asiática.

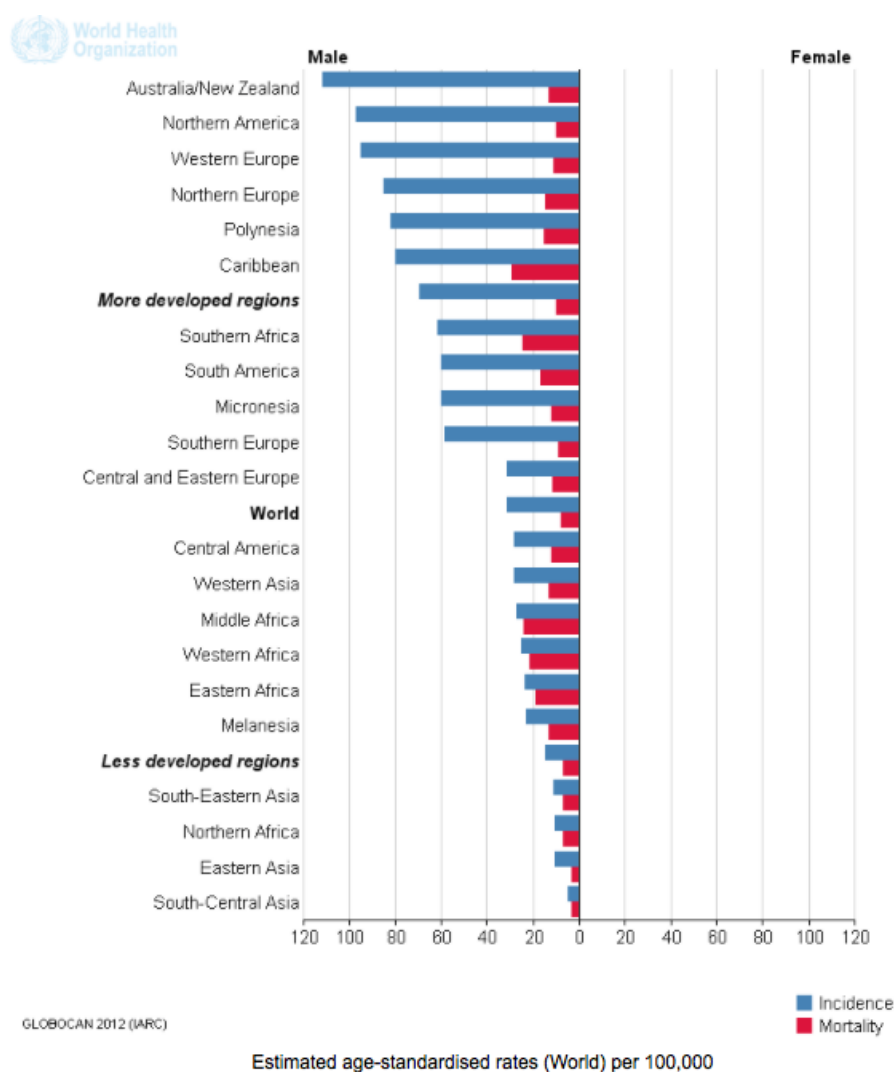


FIGURA 4. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR REGIONES DEL MUNDO

Según los datos de el Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), en 2013, 238.590 hombres serán diagnosticados de cáncer de próstata, de los cuales 29,720 morirán.

En base a las tasas de los años 2006-2010 se estima que el 15,3% de los hombres nacidos en la actualidad serán diagnosticados de cáncer de próstata a lo largo de su vida, lo que aproximadamente representa 1 de cada 6 nacidos vivos.

La prevalencia aproximada a 1 de enero de 2009 en Estados Unidos fue de 2.496.784 hombres vivos con historia de cáncer de próstata. Esto incluye pacientes con enfermedad activa y pacientes tratados de manera exitosa.

Remitiendonos a datos tomados en el periodo de 2005 a 2009 la edad media al diagnóstico del cáncer de próstata fue de 67 años. (4)

Si estos datos se estratificaran por grupos de edad se obtendría los datos referidos en la tabla 1.

Tabla 1. Edad al diagnóstico de cáncer de próstata.

| <u>Edad al diagnóstico (años)</u> | <b>Porcentaje del total</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| < 20                              | 0,0                         |
| 20-34                             | 0,0                         |
| 35-44                             | 0,6                         |
| 45-54                             | 9,6                         |
| 55-64                             | 32,3                        |
| 65-74                             | 35,8                        |
| 75-84                             | 17,7                        |
| >85                               | 4,0                         |

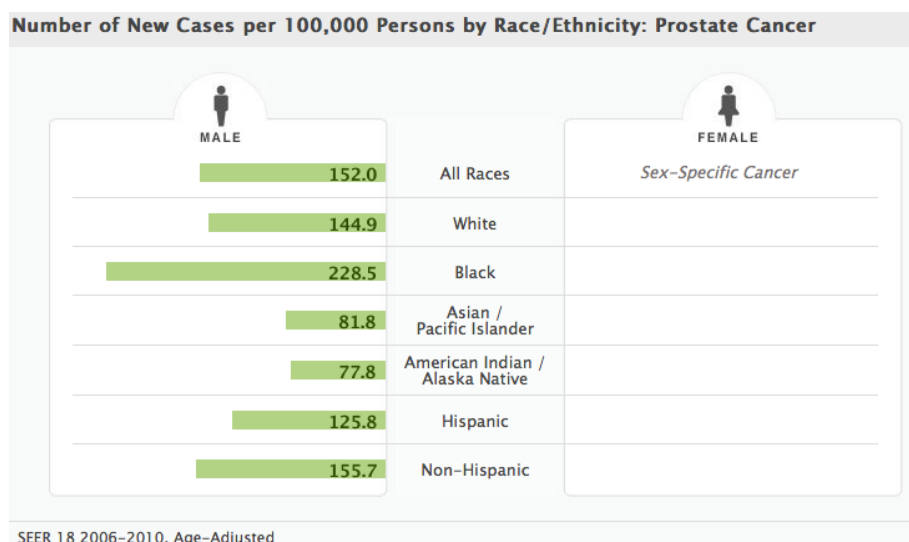


Figura 5. Casos nuevos de cáncer de próstata por 100.000 habitantes en función de la raza/etnia.

En función de las distintas razas/etnias se obtuvieron los datos reflejados en la figura 5, objetivándose una incidencia más elevada en los pacientes de raza negra: La edad media de la muerte en estos pacientes fue de 80 años, no obstante como se observa en la tabla 2, la mortalidad varía en función de la edad:

Tabla 2. Mortalidad según edad del paciente (años 2006-2010)

| Mortalidad por grupo de edad (años) | Porcentaje del total |
|-------------------------------------|----------------------|
| < 20                                | 0,0                  |
| 20-34                               | 0,0                  |
| 35-44                               | 0,1                  |
| 45-54                               | 1,6                  |
| 55-64                               | 8,3                  |
| 65-74                               | 20,0                 |
| 75-84                               | 37,6                 |
| >85                                 | 32,5                 |

Se estudió, así mismo, la relación entre mortalidad y la raza, obteniendo los siguientes resultados (Fig. 6):

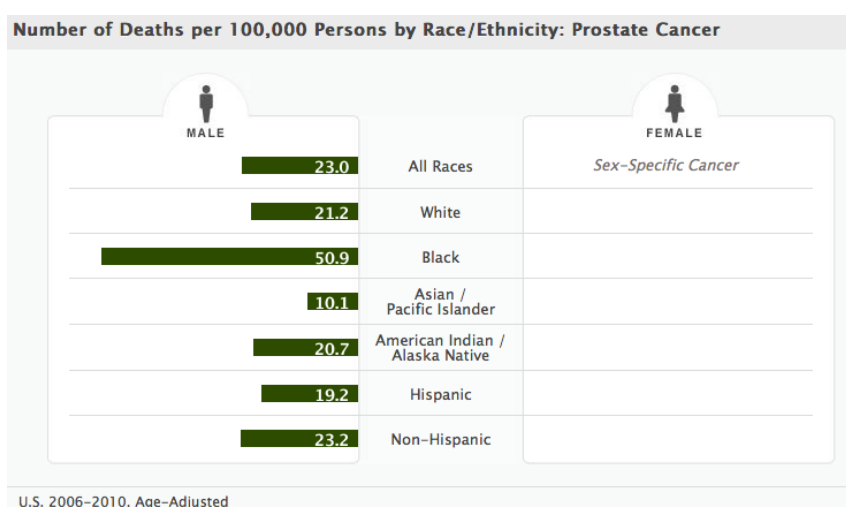


Figura 6. Número de muertes por 100.000 habitantes debido al cáncer de próstata en función de la raza/etnia

Como evidenciamos en los datos anteriormente referidos no solo hay una mayor incidencia del cáncer de próstata en los pacientes de raza negra, sino que también existe una mayor mortalidad.

Las estadísticas sobre supervivencia que nos presenta el SEER (4) se basan en la supervivencia relativa, lo que hace referencia a la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en comparación con la población en general. Esto tiene la finalidad de estimar los efectos del cáncer.

La supervivencia relativa a los 5 años en el periodo 2002-2008 de las 18 áreas geográficas del SEER fue de 99,2%. Analizando estos datos en función de la raza fue del 99,6% en la raza blanca y del 96,2% en la negra.

Por lo tanto la supervivencia relativa es inferior en los pacientes de raza negra, así como la incidencia y la mortalidad, como hemos comentado anteriormente.

Como podemos observar en la tabla 3, la supervivencia relativa también varía en función del estadio del proceso neofornativo en el momento del diagnóstico



Tabla 3. Distribución por estadio y supervivencia relativa los 5 años en el periodo 2002-2008

| Estadio al diagnóstico                                   | Distribución por estadio (%) | Supervivencia relativa a los 5 años(%) |
|--|------------------------------|--|
| Localizado (confinado en la celda prostática).           | 81                           | 100.0                                  |
| Regional (siembra en los ganglios linfáticos regionales) | 12                           | 100.0                                  |
| Diseminación a distancia                                 | 4                            | 27.8                                   |
| Desconocido (sin estadio)                                | 3                            | 71.1                                   |

La incidencia del cáncer de próstata ha ido aumentando en la practica totalidad de los países (Fig. 7.). Por el contrario las tasas de mortalidad han ido disminuyendo, por lo general, en muchos de los países más avanzados (Fig.8). Esto es debido fundamentalmente al desarrollo de las técnicas con intención curativa (5-7). En contraste con estas tendencias, existe un aumento de la mortalidad en varios países asiáticos, del centro y este de Europa y America central.

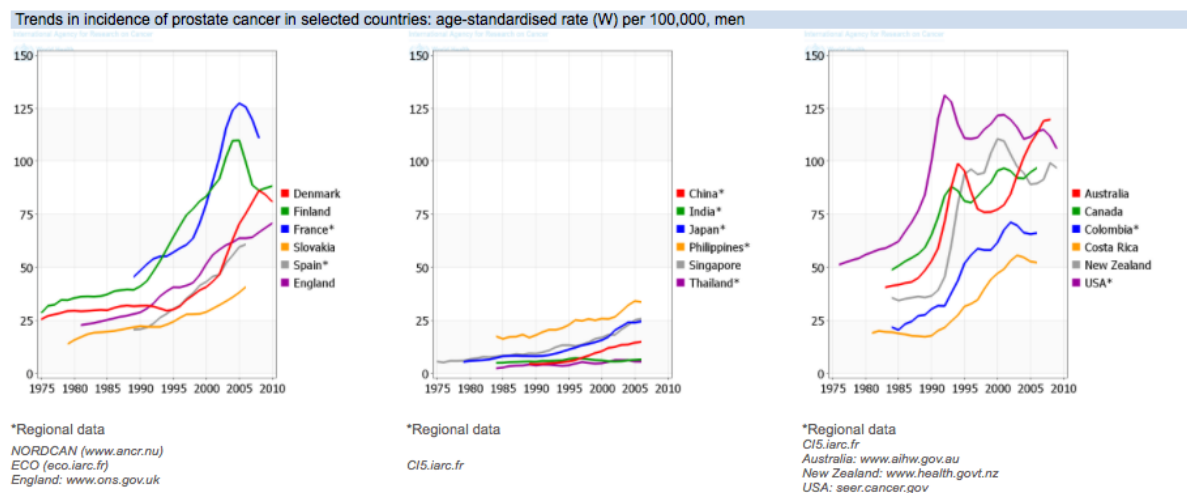


Figura 7. Tendencias en la incidencia en los distintos países

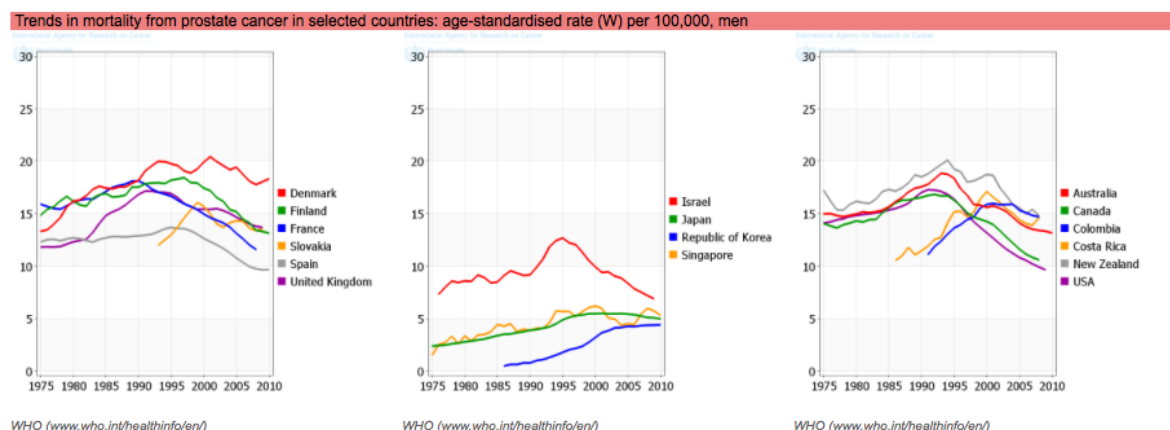


Figura 8. Tendencias en la mortalidad en los distintos países

El papel del cribaje mediante el PSA en la reducción de la mortalidad no está muy claro. Existen estudios en los que no se han demostrado beneficios (8) mientras que otros han encontrado un discreto beneficio (9). Esto puede ser debido a los tamaños de la muestra, al seguimiento de los pacientes y a la posible contaminación de los controles. En España y haciendo referencia a datos del 2006 la primera causa de mortalidad global es el cáncer (Tabla 4). Hay que tener en cuenta que en los grupos etarios comprendidos entre 1 y 39 años la primera causa de muerte es debida a accidentes y que en los grupos comprendidos de los 40 a 80 y más años, lo es el cáncer (10).

Tabla 4. Causas de muerte más frecuentes por edad en hombres

Número de defunciones registradas para las 15 causas de muertes más importantes por edad y sexo, para el conjunto de España. Hombres, 2006.

|     | Todas las edades         | De 1 a 19 años        | De 20 a 39 años        | De 40 a 59 años        | De 60 a 79 años         | De 80 y más años        |
|-----|--------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1º  | <b>Cáncer</b> 61184      | Accidentes 466        | Accidentes 2428        | <b>Cáncer</b> 10097    | <b>Cáncer</b> 33574     | <b>Cáncer</b> 16590     |
| 2º  | E. corazón 36139         | <b>Cáncer</b> 172     | <b>Cáncer</b> 744      | E. corazón 3894        | E. corazón 15203        | E. corazón 16540        |
| 3º  | E. cerebrovascular 13777 | Malf. congénitas 68   | Suicidio 699           | Accidentes 1820        | E. cerebrovascular 5453 | E. cerebrovascular 7291 |
| 4º  | E. crónica resp. 10751   | Suicidio 39           | E. corazón 464         | Cirrosis 1288          | E. crónica resp. 4487   | E. crónica resp. 5944   |
| 5º  | Accidentes 7889          | E. corazón 33         | Sida 286               | E. cerebrovascular 902 | Accidentes 1818         | Gripe / Neumonía 2516   |
| 6º  | Gripe / Neumonía 4079    | E. cerebrovascular 14 | E. cerebrovascular 115 | Suicidio 752           | Cirrosis 1753           | Nefritis 1850           |
| 7º  | Diabetes 3808            | Tum. benignos 14      | Homicidio 103          | Sida 664               | Diabetes 1743           | Alzheimer 1848          |
| 8º  | Cirrosis 3481            | Homicidio 14          | Cirrosis 100           | E. crónica resp. 299   | Gripe / Neumonía 1271   | Diabetes 1763           |
| 9º  | Nefritis 3050            | Gripe / Neumonía 11   | Malf. congénitas 65    | Diabetes 285           | Nefritis 1059           | Accidentes 1343         |
| 10º | Alzheimer 2798           | Inf. mening. 10       | Tum. benignos 56       | Gripe / Neumonía 224   | Alzheimer 934           | Parkinson 774           |
| 11º | Suicidio 2482            | Meningitis 7          | Gripe / Neumonía 49    | Tum. benignos 196      | Aneurisma aorta 862     | Aterosclerosis 766      |
| 12º | Tum. benignos 1812       | E. crónica resp. 6    | Septicemia 24          | Hepatitis 190          | Tum. benignos 798       | Tum. benignos 741       |
| 13º | Aneurisma aorta 1613     | Septicemia 6          | Hepatitis 24           | Aneurisma aorta 190    | Suicidio 689            | HTA 729                 |
| 14º | Septicemia 1565          | Sida 3                | Aneurisma aorta 23     | Septicemia 158         | Septicemia 659          | Septicemia 712          |
| 15º | Parkinson 1284           | Causas perinatales 3  | Nefritis 16            | Nefritis 122           | Parkinson 497           | Aneurisma aorta 537     |

Individualizando las muertes por cada tipo de tumor observamos que el proceso neoformativo sobre el que realizamos el estudio (cáncer de próstata) se sitúa en la tercera causa de muerte por tumores malignos, siendo especialmente frecuente en paciente que superan los 60 años y muy poco frecuente en los pacientes que no rebasan esta edad (Tabla 5)(10).

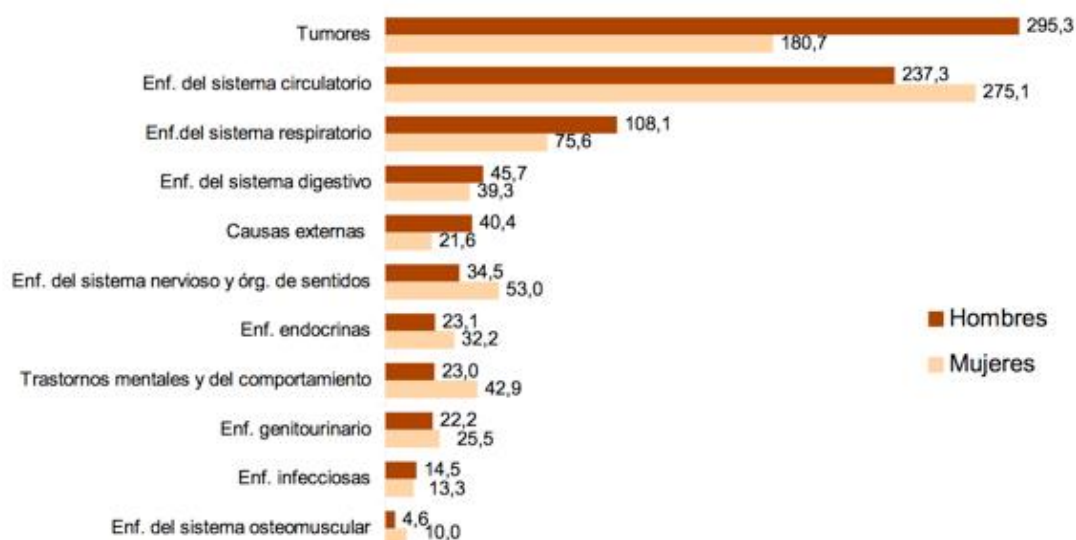


Figura 9. Tasas brutas por 100.000 habitantes según causa de muerte por capítulos CIE-10. Año 2011

Tabla 5. Tumores malignos más frecuentes por edad en hombres

Número de defunciones registradas para los 15 tumores malignos más frecuentes por edad y sexo, para el conjunto de España. Hombres, 2006.

| Todas las edades            | De 1 a 19 años       | De 20 a 39 años       | De 40 a 59 años        | De 60 a 79 años         | De 80 y más años       |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| 1º Pulmón 16859             | Leucemias 68         | Encéfalo 99           | Pulmón 3425            | Pulmón 10213            | Pulmón 3128            |
| 2º Colorrectal 7585         | Encéfalo 30          | Pulmón 91             | Colorrectal 920        | Colorrectal 4209        | Próstata 2944          |
| 3º Próstata 5409            | Huesos 21            | Leucemias 79          | C. Bucal y faringe 646 | Próstata 2339           | Colorrectal 2413       |
| 4º Vejiga 3732              | LNH 12               | Tum. mal definidos 55 | Tum. mal definidos 566 | Vejiga 1989             | Vejiga 1423            |
| 5º Estómago 3533            | T. Conjuntivo 11     | Huesos 46             | Estómago 541           | Estómago 1945           | Estómago 1002          |
| 6º Tum. mal definidos 3366  | Tum. mal definidos 7 | LNH 45                | Páncreas 522           | Tum. mal definidos 1760 | Tum. mal definidos 977 |
| 7º Páncreas 2535            | Pulmón 2             | Estómago 45           | Encéfalo 411           | Páncreas 1452           | Páncreas 539           |
| 8º Hígado primario 1796     | Vejiga 2             | Colorrectal 43        | Esófago 402            | Hígado primario 1089    | Leucemias 523          |
| 9º Leucemias 1782           | Riñón 2              | Melanoma 29           | Laringe 377            | Leucemias 893           | Riñón 339              |
| 10º C. Bucal y faringe 1730 | Otros s. Nerv. C. 2  | C. Bucal y faringe 24 | Hígado primario 354    | Esófago 854             | Hígado primario 331    |
| 11º Esófago 1494            | Testículo 2          | Páncreas 22           | Vejiga 312             | Laringe 848             | LNH 283                |
| 12º Laringe 1479            | Hodgkin 1            | T. Conjuntivo 21      | Riñón 229              | C. Bucal y faringe 843  | Laringe 248            |
| 13º Encéfalo 1387           | Laringe 1            | Hígado primario 21    | LNH 224                | Encéfalo 694            | Esófago 230            |
| 14º Riñón 1262              | Mama 0               | Testículo 18          | Leucemias 216          | Riñón 683               | Mieloma 228            |
| 15º LNH 1210                | Colorrectal 0        | Hodgkin 17            | Próstata 126           | LNH 646                 | C. Bucal y faringe 217 |

Recientemente, y con datos del Instituto Nacional de Estadística, se han publicado los resultados correspondientes a 2011, en los que se mantienen los tumores como la causa más frecuente de muerte en hombres y como la segunda causa más frecuente en mujeres( Fig 9).

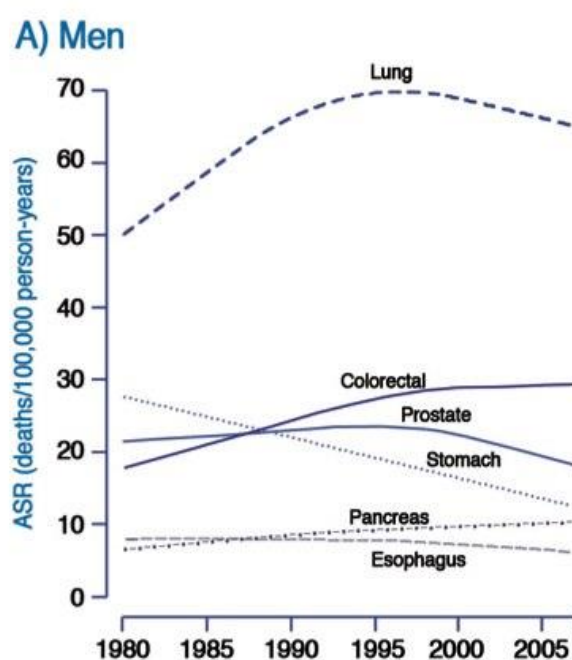


Figura 10. Tendencia estimada de la mortalidad de los tumores más frecuentes

Se realizó un estudio en el que analizó la tendencia en cuanto a número de muertes/100.000 habitantes de los principales tumores en nuestro país(11). Como podemos observar, y luego desarrollaremos, se evidenció una tendencia decreciente en la mortalidad por cáncer de próstata a diferencia de la tendencia en otros tumores como el de páncreas o el colorrectal (Fig. 10).

Recientemente se ha publicado la estimación de la incidencia y la mortalidad de los tipos principales de cáncer en España para el año 2012 (12).

Se expone la incidencia estimada de tumores en 2012 evidenciando un aumento de los casos de procesos neoplásicos tanto en hombres como en mujeres. Se aprecia un mayor crecimiento en el número de tumores diagnosticados en la población femenina en relación con en la masculina (Fig. 11).

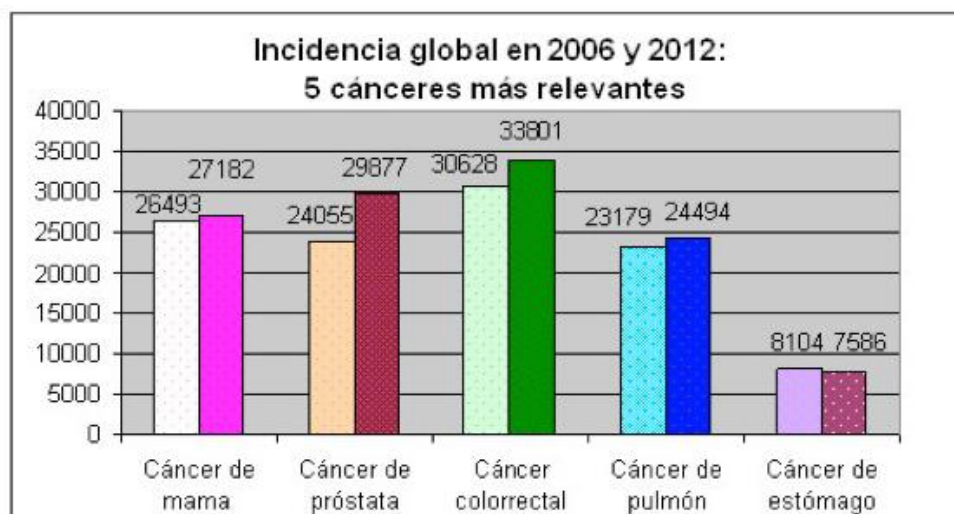


Figura 11. Estimación de la incidencia de todos los cánceres en mujeres, hombres y ambos grupos para los años 2006 y 2012.

Se presentan así mismo datos de los cinco tumores más relevantes en la población española.

Se espera un aumento de los casos de cáncer de mama, próstata, colorrectal y pulmón mientras que en el caso del cáncer de estómago se objetiva una tendencia descendente (Fig. 12).

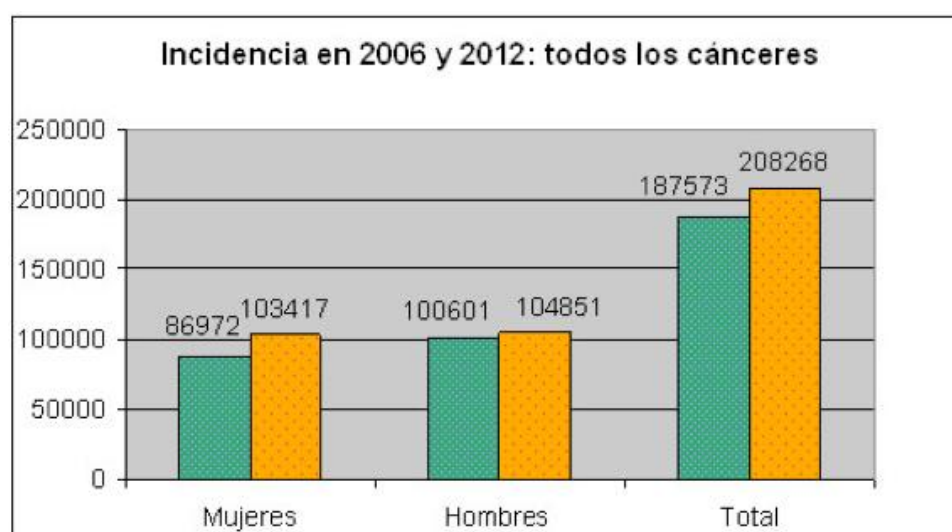


Figura 12. Estimación de la incidencia global de los 5 cánceres más relevantes para los años 2006 y 2012.

Así pues, en lo que atañe a nuestro estudio, se estima que aumentará el número de cánceres de próstata diagnosticados respecto a los de 2006.

A pesar de este hecho, la mortalidad estimada debido a este tumor permanece estable (Fig. 13). Esto puede deberse a la mejora en las técnicas diagnósticas, al desarrollo de nuevos tratamientos y a la atención multidisciplinar de los pacientes.

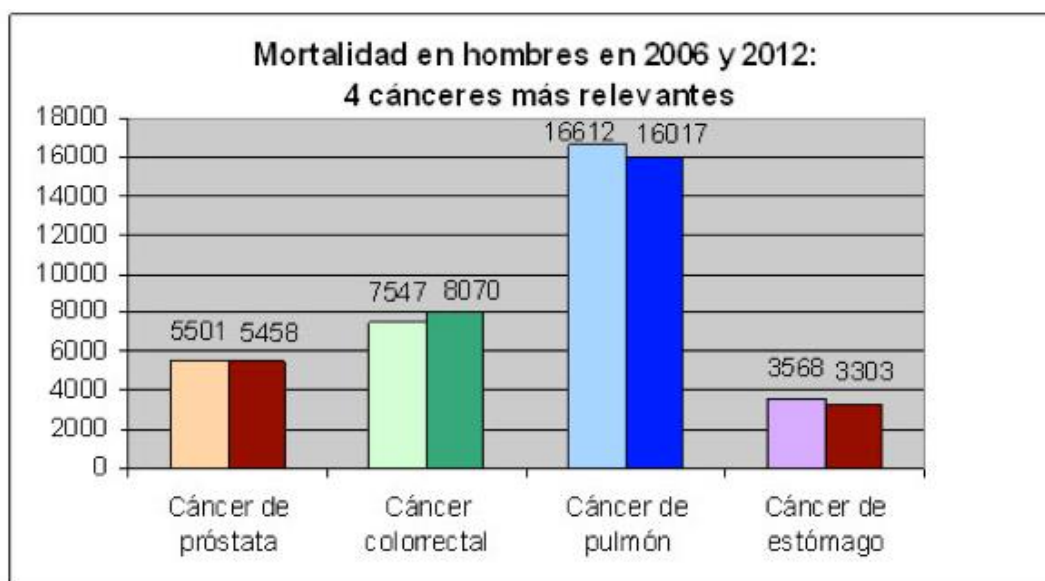


Figura 13. Estimación de la mortalidad de los 4 cánceres más relevantes en hombres para los años 2006 y 2012.

## FACTORES DE RIESGO

Existen diversos factores que aumentan el riesgo del cáncer de próstata. Los más importantes son la edad, la etnia, los factores genéticos y posiblemente los factores dietéticos. Hay que tener en cuenta que dichos factores han sido estudiados para el tipo histológico adenocarcinoma, el cual representa el 95% de los procesos neoplásicos de la próstata.

### EDAD

Existe una relación muy fuerte entre la edad y el cáncer de próstata (Fig. 14).

El diagnóstico de cáncer de próstata es muy poco frecuente por debajo de los 40 años aumentando su incidencia pasada esta edad (4,13).



Existe un gran número de tumores diagnosticados mediante biopsia en pacientes que no presentan clínica prostática. Estos tumores se denominan “ocultos”.

Aunque la tasas de prevalencia publicadas para el cáncer de próstata oculto varían de manera importante en los distintos estudios, la prevalencia aumenta de manera clara en relación a la edad. Esto fue recogido en una revisión de estudios por autopsia realizada en varios países (14)(Tabla 6). El hecho de que se haya realizado en distintos países junto con los factores étnicos derivados y con la variedad en las técnicas anatomopatológicas ha de ser tomado en cuenta a la hora de valorar la variabilidad en los resultados arrojados por dicho estudio.

Tabla 6. Porcentaje de cáncer oculto en relación con la edad.

| Edad (años) | Porcentaje de cáncer oculto |
|-------------|-----------------------------|
| 20-30       | 2-8% de los hombres.        |
| 31-40       | 9-31                        |
| 41-50       | 3-43                        |
| 51-60       | 5-46                        |
| 61-70       | 14-70                       |
| 71-80       | 31-83                       |
| 81-90       | 40-73                       |

## ETNIA

El cáncer de próstata es más frecuente en la raza negra. Además la edad al diagnóstico es más baja en los afroamericanos(15). Hay que tener en cuenta que estos datos pueden verse influenciado por una combinación de la dieta y los factores genéticos (13,16-18). En series realizadas en distintas instituciones, y analizando 12.000 casos de cáncer de próstata, se objetivó que un 8,3% de los pacientes que eran de raza negra tenían menos de 50 años, mientras que únicamente un 3,3% de los de raza blanca eran menores de esta edad(15).

Múltiples estudios han demostrado también que los afroamericanos tienen al diagnóstico unos valores más elevados de PSA, peores estadios de Gleason y una mayor frecuencia de enfermedad a distancia(19-21).

En “the population-based Prostate Cancer Outcomes Study”, se llega a la conclusión que estos datos no se modifican después del ajuste con variables socio-económicas, patológicas o clínicas(19).

Se ha publicado, asimismo, que los afroamericanos diagnosticados en estadios precoces tienen unas mayores tasas de recurrencia bioquímica(22).

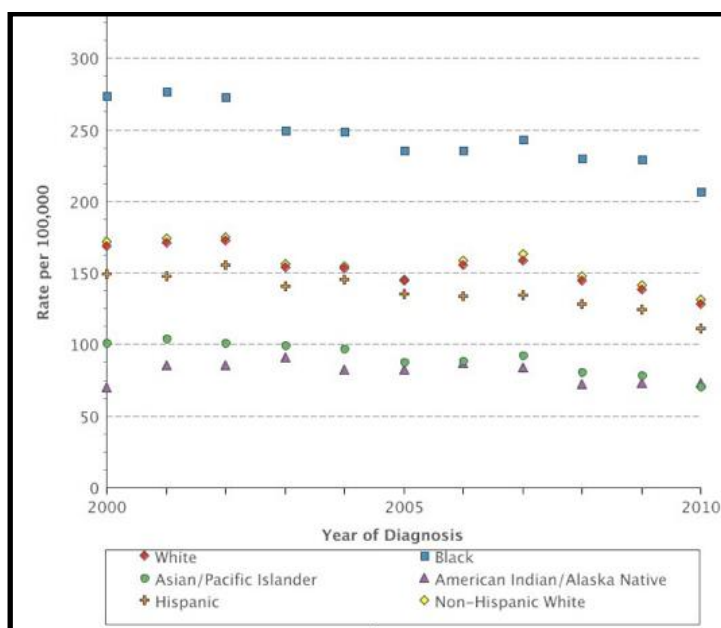


Figura 14. Incidencia ajustada por raza/etnia (datos del SEER).

## FACTORES GENÉTICOS

Aunque hay amplia evidencia de que el cáncer de próstata tiene un componente genético la identificación de genes específicos es todavía un reto(23-27).

## ASOCIACIÓN FAMILIAR

El riesgo de cáncer de próstata está aumentado a aproximadamente el doble en pacientes con un familiar en primer grado afectado. Además se ha objetivado un aumento del riesgo y una afectación más temprana conforme aumenta el número de familiares afectados(24-28).

Además de afectar al riesgo de desarrollar cáncer de próstata, los factores genéticos también pueden influir en su pronóstico. En un estudio sueco se compa-



ró la supervivencia de descendientes cuyos padres con cáncer de próstata habían tenido una supervivencia de cinco años o más con la de aquellos cuyos padres tuvieron una supervivencia inferior a 24 meses obteniendo una razón de riesgo de 0,62 (95%. IC 0,41-0,94) (29).

Por último reseñar que se ha descrito el desarrollo de cáncer de próstata en gemelos idénticos lo que indicaría un cierto componente hereditario(30).

---

## GENÓMICA

---

Se han identificado alelos asociados con una mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer de próstata. Estos estudios se basan en la presencia de variaciones genéticas conocidas como polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP). Se ha identificando múltiples focos en la región 8q24 y 17q (31-39). A pesar de esta asociación con el desarrollo de cáncer de próstata no se ha demostrado que establezcan factores pronósticos.

Estos hallazgos podrían ser útiles a la hora de identificar a los pacientes que tengan alto riesgo de cáncer de próstata con el fin de realizar métodos de cribado específicos e incluso desarrollar dianas terapéuticas propias. No obstante es necesario el desarrollo de estos estudios para aplicarlos a la población en general.

La limitación fundamental de estas líneas de trabajo es la existencia de un número indeterminado de factores genéticos desconocidos que pueden afectar al desarrollo de cáncer de próstata.

---

## BRCA2 Y BRCA1

---

La presencia de la mutación BRCA1 o BRCA2 aumenta el riesgo de cáncer de próstata(40-42) .

En un estudio de cohortes multinacional de 11.847 pacientes con mutaciones de BRCA1 el riesgo de cáncer de próstata se estimó aumentado 1,8 veces respecto a la población en general en hombres por debajo de los 65 años. Este hecho no se identificó en pacientes por encima de los 65 años.

En un estudio de casos controles realizado en veinte centros de Europa y Norte America en el que se recogieron datos de 3.728 hombres con mutación

BRCA2 el riesgo relativo estimado de cáncer de próstata fue 4,7 veces mayor respecto a los controles (95% IC, 3.48-6.22)(40).

En los pacientes portadores de BRCA2 no solo se evidenció un aumento del riesgo relativo sino que también parece asociarse a una aparición más temprana, a un estadio de Gleason más elevado así como a un peor pronóstico (42-46).

Dado estos hallazgos, y aunque la incidencia del cáncer de próstata es muy baja en pacientes menores de 50 años y que no hay evidencia de que la detección precoz mediante técnicas de cribaje mejore la supervivencia, las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) sugieren que el cribado se inicie antes de los 50 años en los pacientes con estas mutaciones.

---

## DIETA

---

Se han desarrollado diversos estudios sobre la dieta en relación con el cáncer de próstata(47,48).

---

### GRASAS ANIMALES

---

Una dieta rica en grasas animales podrían tener un papel relevante en el cáncer de próstata (49-52) y en particular un consumo excesivo o pobre de ácido alfa-linoléico (común en carne roja).

---

### VEGETALES

---

Una dieta pobre en vegetales puede ser otro factor de riesgo para el cáncer de próstata

(53,54). Un estudio de casos-control objetivó un mayor riesgo entre la población que consume menos de 14 porciones semanales de verduras frente a los que consumen más de 28 ( odds ratio ajustado de1.54)(53). Además la alta ingesta de vegetales crucíferos ha demostrado estar asociado a un bajo riesgo de estadios III y IV al momento del diagnóstico

En cuanto a la soja, tan de moda en los últimos años, se han realizado pocos estudios en humanos. Un metaanálisis de dos estudios de cohortes y seis casos control estiman que se trate de un factor protector con un riesgo estimado de 0,70 (95% IC 0,59-0,83)(56-58).

---

## ALCOHOL

---

No se ha demostrado asociación entre el consumo de alcohol moderado (<50 g/día) y el cáncer de próstata, sin embargo el consumo superior a 50 g/día presenta un riesgo relativo de 2,0 de cáncer de próstata de alto grado (95% IC 1.3-3.1).

---

## OTROS COMPONENTES:

---

El café parece disminuir el riesgo de cáncer de próstata avanzado aunque no se sabe exactamente a que componentes se deben estos beneficios (58).

Los complejos vitamínicos tomados de manera habitual no parecen tener un papel de prevención sobre el cáncer de próstata (59), de hecho se ha descrito relación entre la toma habitual de complejos vitamínicos y un aumento del riesgo de cáncer fatal (letal o con extensión a distancia)(59,60). No obstante se considera necesario la realización de nuevos estudios ya que no esta claro si el uso de estos complejos vitamínicos se debe a la presencia de una enfermedad de base no diagnosticada.

El aporte suplementario de ácido fólico esta asociado a un aumento del riesgo del cáncer de próstata. Estos datos se obtuvieron de manera incidental en un estudio de prevención de pólipos colorrectales (61-63).

Dos estudios sugieren que existe una asociación entre la toma de suplementos de zinc y un aumento del riesgo de cáncer de próstata (63).

La relación entre la ingesta de suplementos de calcio y el aumento del riesgo de cáncer de próstata se ha sugerido en muchos estudios (64,65) pero no en todos (66,67).

---

## FACTORES HORMONALES

---

---

### HORMONAS SEXUALES

---

Numerosos estudios se han llevado a cabo para esclarecer la relación entre los niveles circulante de hormonas sexuales (testosterona, dihidrotestosterona y otros derivados de andrógenos) y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.

Los datos más precisos derivan de un análisis conjunto de 18 estudios prospectivos(68) de los que se derivó que no existe relación entre sus niveles séricos y el riesgo de cáncer de próstata .

---

### INSULINA Y FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA (IGF)

---

Un metaanálisis sobre 3700 hombres con cáncer de próstata y 5200 controles halló un leve aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata en aquellos pacientes con niveles altos de IGF-I (69). Esta relación fue más intensa para tumores de bajo grado.

---

### OBESIDAD

---

Controvertido es el tema de la obesidad y el riesgo de cáncer de próstata. Múltiples estudios ha arrojado conclusiones contradictorias en la literatura. Los datos más amplios derivan de un metaanálisis del 2006 en el se evidencia un aumento estadísticamente significativo del riesgo de padecer cáncer de próstata con un aumento del índice de masa corporal (IMC)(70).

---

### FÁRMACOS

---

---

#### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

---

Se ha descrito una disminución del riesgo de cáncer de próstata en pacientes con tratamientos de larga duración con AINES aunque el grado de beneficio no esta claro(71-74).

---

## INFECCIÓN E INFLAMACIÓN CRÓNICA

---

---

### PROSTATITIS

---

Múltiples estudios de cohortes, casos control y metaanálisis sugieren un leve aumento del riesgo en pacientes con prostatitis (RR = 1.6) y en aquellos con historia de sífilis o gonorrea (RR = 1.4)(76,77). No obstante hay que tener en cuenta que debido a la elevación del PSA en las prostatitis esto deriva en un mayor número de biopsias lo que puede llevar más diagnósticos positivos para cáncer.

---

### INFECCIÓN POR *TRICHOMONAS VAGINALIS*

---

Se ha descrito un aumento de la incidencia de seropositividad para anticuerpos frente a *Trichomonas vaginalis* en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata. Estos datos son más llamativos en pacientes con estadios avanzados(77,78).

---

### OTROS

---

Aunque los estudios iniciales describían un leve aumento del riesgo en pacientes vasectomizados (80), los estudios recientes no apoyan esta relación (80).

Se descrito un posible aumento del riesgo de cáncer de próstata en aquellos pacientes que han sido sometidos a procedimientos diagnósticos con radiaciones ionizantes sobre la región (81).

---

## ANATOMÍA

---

La próstata es un órgano impar y medio de naturaleza glandular que forma parte del sistema reproductor masculino (82). Tiene morfología de castaña, presenta unas medidas aproximadas de 3 x 4 x 2,5 cm y pesa de 20 a 25 g. Se sitúa en el lecho prostático el cual esta situado caudal y posterior a la vejiga, anterior al recto y por encima de la aponeurosis perineal media (Fig 16).

Su vascularización se origina desde la arteria vesicoprostática y de ramas de la arteria hemorroidal media. La inervación proviene del plexo hipogástrico y accesoriamente de los nervios viscerales del plexo sacro. El drenaje linfático se

produce hacia cadenas ilíacas interna y externa, ganglios sacros laterales y prevesicales.

Podemos distinguir tres zonas: la zona periférica que corresponde al 70% de la glándula, la zona central, aproximadamente el 20-25%, y por último la zona de transición (5- 10%) de la glándula, la cual rodea a la uretra prostática.

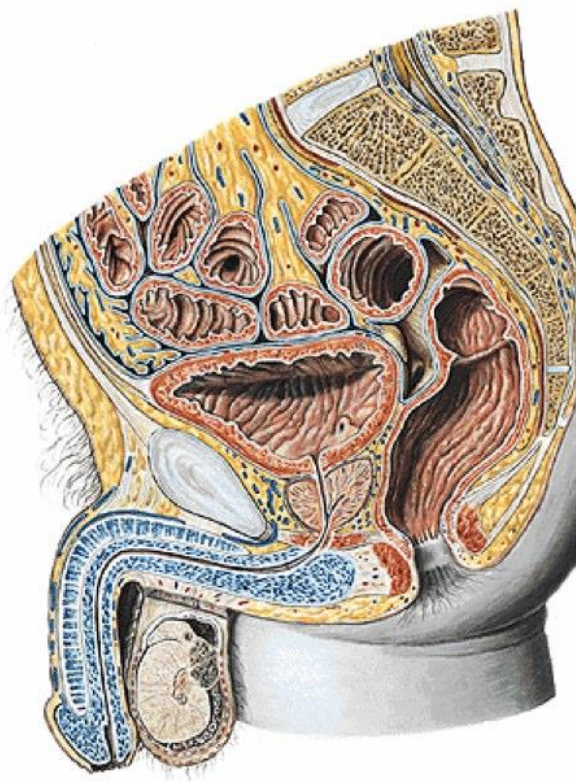


Ilustración 1. Representación sagital de la anatomía pélvica (1).

---

## HISTOLOGÍA

---

El adenocarcinoma representa un 95% de los tumores malignos de próstata(83). Otros tipos histológicos mucho menos frecuentes son el carcinoma de células transicionales, el carcinosarcoma, el carcinoma de células basales, el linfoma o el sarcoma estromal.

El cáncer de próstata suele ser multifocal y se origina característicamente en la zona periférica de la glándula, a diferencia del la hiperplasia benigna de próstata que se origina en la zona transicional.

## DIAGNÓSTICO

---

Desde la introducción del PSA como método de cribado el diagnóstico del cáncer de próstata se establece a menudo cuando aún es asintomático (84,85). El cribado debería valorarse en hombres a partir de los 50 años excluyendo aquellos que presentan comorbilidades que reducen su expectativa de vida a menos de 10 años(86,87). Además se sugiere valorar el inicio del cribado a la edad de los 40-45 años en hombres de raza negra, hombres con antecedentes familiares de cáncer de próstata o en pacientes con BRCA1 o BRCA 2(87,88).

Cuando se toma la decisión de realizar el cribado la actuación recomendada es la realización de un tacto rectal y la medición del PSA(87).

En los pacientes en los que el cáncer de próstata no es detectado por la elevación del PSA la sospecha inicial de cáncer se establece por un tacto rectal anormal o por síntomas genitourinarios.

Para establecer el diagnóstico certero de cáncer de próstata es necesario el estudio histológico.

Normalmente la biopsia de próstata se indica ante la sospecha clínica, un tacto rectal patológico o la elevación/ascenso del PSA.

---

## SOSPECHA CLÍNICA

---

El paciente con cáncer de próstata puede presentar síntomas urinarios ( urgencia miccional, nicturia...) pero estos síntomas se suelen presentar en estadios avanzados. Además estos síntomas no solo se solapan con pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) sino que son más frecuentes en esta última.

La aparición de disfunción eréctil nos ha de hacer sospechar en patología prostática. Esto es debido a que el crecimiento de la glándula puede comprimir los paquetes neurovasculares responsables de la erección. Esta clínica se ha relacionado con estadios avanzados y no con estadios precoces(89).

La hematuria y la hemospermia son presentaciones poco comunes de cáncer de próstata, no obstante su aparición en pacientes ancianos nos obligaría a incluirlo en el diagnóstico diferencial.

Por último, un pequeño grupo de población debuta con síntomas de enfermedad avanzada (por ejemplo dolor óseo).

---

## TACTO RECTAL

---

La palpación de áreas de induración asimétrica o la presencia de claros nódulos en el tacto rectal sugieren cáncer de próstata.

El tacto rectal detecta los tumores accesibles por el mismo, es decir, los tumores localizados en la porción posterior o en los márgenes laterales de la próstata.

Debido a esto el tacto rectal no detectará tumores en otras localizaciones, lo que representa un 25-35% del total. El tacto rectal tampoco detecta los tumores en estadio T1, ya que estos corresponden por definición con tumores no palpables.

Para complementar el tacto rectal se puede utilizar la ecografía transrectal, la cual nos puede ayudar tanto a evaluar los hallazgos objetivados en el tacto rectal como para guía a la hora de realizar la biopsia. Sin embargo hay que ser cautos a la hora de interpretar los resultados de la ecografía puesto que aunque estos tumores por imagen suelen ser hipoecogénicos, en ocasiones son iso o incluso hiperecogénicos lo que puede traducirse en falsos negativos (90,91).

Debido a esto la biopsia ha de indicarse por los hallazgos del tacto rectal independientemente de los resultados de la ecografía posterior.

Así pues aquellos pacientes con un tacto rectal patológico tienen indicación de biopsia incluso si el PSA es normal.

---

## PSA

---

El PSA es un marcador prostático específico.

El PSA debe medirse en aquellos pacientes con un tacto rectal patológico y previo a la biopsia.

Su elevación puede evidenciarse tanto en situaciones benignas (fundamentalmente HBP) como malignas. Se ha descrito que el tejido tumoral genera más cantidad de PSA que el tejido normal o el hiperplásico. Se postula que esto se debe al aumento de celularidad y a que el tejido tumoral es capaz de romper las barreras entre la próstata y la sangre lo que incrementa aún más el valor del PSA.

Debido a que el PSA aumenta tanto en situaciones benignas como malignas va a existir un solapamiento entre el PSA de origen benigno y el debido a un hipotético tumor, no obstante se ha descrito que existe una mayor probabilidad de detectar un cáncer de próstata a mayores niveles de PSA.



En una serie publicada (92) se objetivó un valor predictivo positivo (VPP) para cáncer de próstata (diagnosticado por biopsia) del 21-22% con valores séricos de PSA de 4-10 ng/mL y del 42-64% para valores superiores a 10ng/ L .

Además de la dificultad por el solapamiento anteriormente comentado también hay que tener en cuenta la fluctuación normal intrapaciente e intraestudio lo que dificulta aún más el uso del PSA sérico para seleccionar pacientes de cara a la biopsia (93,94).

Por último no debemos olvidar que existe un porcentaje de tumores indolentes diagnosticados mediante PSA que de otra forma no darían la cara a lo largo de la vida del paciente(95).

El manejo de los pacientes variará en función de los valores de PSA:

---

#### PACIENTES CON VALORES DE PSA SUPERIORES A 10 NG/ML:

Está recomendada la biopsia de manera generalizada, si bien es cierto que la probabilidad de detectar un cáncer de próstata es del 42 al 64%. Esto es debido a que algunos pacientes con patologías benigna elevan mucho el PSA(96) .

En pacientes con cáncer de próstata y un PSA superior a 10 se ha descrito que tendrán una enfermedad extendida o próxima a la extensión (91,97).

---

#### PACIENTES CON VALORES ENTRE 4 Y 10 NG/ML:

Normalmente se recomienda biopsia aún a pesar de los hallazgos del tacto rectal. Esto se hace para aumentar las probabilidades de diagnosticar tumores cuando todavía están localizados (VPP de 21-22%) (92).

Para evitar un número innecesario de biopsias se han desarrollado técnicas más novedosas ( velocidad de PSA, PSA libre vs total...).

En la práctica estas técnicas no han demostrado una mejora de la supervivencia frente a la técnica de PSA estándar.

---

#### PACIENTES CON VALORES DE PSA INFERIORES A 4NG/ML:

El manejo de estos pacientes está menos claro. Esto se debe a que la mayoría de las biopsias son negativas y un porcentaje no desdeñable de pacientes con cáncer de próstata presentan valores en estos rangos.

La frecuencia del cáncer de próstata en pacientes asintomáticos con un PSA inferior a 4ng/mL fue publicada en el "Prostate Cancer Prevention Study (PCPT)".

En este estudio se obtuvo que hasta el 21% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata por otras razones ajenas a la elevación del PSA presentaban valores de PSA comprendidos entre el 2.6 y 3.9 ng/mL (98).

Estos hallazgos llevaron a la National Comprehensive Cancer Network a modificar sus guías en el 2004 recomendando que se considere la biopsia de próstata en aquellos pacientes con valores de PSA entre 2.6 y 4 ng/mL o si la tasa de ascenso del PSA (velocidad del PSA) es  $\geq 0.35$  ng/mL por año cuando el valor de PSA es  $\leq 2.5$  ng/mL.

Por último, reseñar que se ha demostrado que en pacientes con valores bajos de PSA ( $<4.0$  ng/mL) existe un menor riesgo de extensión a distancia (99,100).

El ERSPC (european randomized study of screening for prostate cancer) demostró que el screening únicamente con el PSA medido en un intervalo de 4 años reduce de manera discreta la mortalidad del cáncer de próstata(10).

---

## ESTADIAJE

---

Si se confirma el diagnóstico de cáncer de próstata mediante biopsia es necesario realizar un estudio de extensión y establecer el grupo pronóstico.

---

## ESTADIAJE CLÍNICO

---

El estadiaje clínico aporta una información inicial sobre la extensión del tumor, si bien puede presentar peores resultados cuando los comparamos con el estudio de la pieza quirúrgica.

---

## EXTENSIÓN LOCAL

---

Hay varias técnicas para determinar la extensión local de este tipo de tumores, las más utilizadas son la resonancia magnética (RM) con antena endorrectal y la ecografía endorrectal con toma de biopsia.

El uso de una antena endorrectal frente a la RM con antena de superficie mejora la resolución espacial y es muy útil a la hora de valorar la infiltración de estructuras vecinas, como por ejemplo las vesículas seminales (101-103). El principal problema es la disponibilidad de este tipo de antenas en nuestro medio.

La ecografía transrectal con toma de biopsia nos aporta gran información debido a que se trata de una técnica en tiempo real. Además nos aporta información sobre invasión de tejidos adyacentes(104). La información puede ser particularmente útil en aquellos pacientes en los que se considera la realización de terapia focal.

El sistema de graduación propuesto por Gleason (105,106) se basa en la realización de un examen anatomopatológico del material obtenido por biopsia. Se considera el método óptimo para el estadiaje porque tiene en cuenta la heterogeneidad del cáncer de próstata. Gracias a esto ha demostrado un gran valor pronóstico. El resultado es un índice de la patología media del tejido obtenido, identificando el primer y segundo patrón más frecuente. Cada uno de los patrones corresponde a un valor de 1 a 5 dándonos la suma de ambos el valor de Gleason. Por lo tanto sus valores pueden establecerse de 2 a 10 (Tabla 7).

Tabla 7. Cuadro de agrupación de estadios

|      |  |              |
|------|--|--------------|
| GX   | No se puede evaluar el grado de diferenciación.                | -----        |
| G1   | Bien diferenciado (anaplasia débil)                            | Gleason 2–4  |
| G2   | Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada)                | Gleason 5–6  |
| G3–4 | Pobrementemente diferenciado/indiferenciado(marcada anaplasia) | Gleason 7–10 |

### EVALUACIÓN DE LAS ADENOPATÍAS REGIONALES

La valoración de las adenopatías locales es de vital importancia tanto para estimar el pronóstico del paciente como para determinar una correcta elección del tratamiento.

La esperanza de vida a 10 años en pacientes sometidos a una prostatectomía radical con ganglios negativos es de el 83-97% cayendo al 60-70% si los ganglios son positivos(107). Dentro de los paciente con ganglios positivos su pronóstico varía en función del grado de extensión(108).

Se ha descrito que desde la introducción del PSA como método de cribaje la mayoría de los pacientes se diagnostican con enfermedad localizada(85,89,91,92).

A pesar de lo referido en estos estudios hay que tener en cuenta que la presencia de ganglios positivos al momento del diagnóstico puede estar infraestimada por varias razones:

- En pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante con hormono o radioterapia puede existir una infraestimación de los ganglios si no han sido biopsiados previo a la instauración del tratamiento.
- Los estudios con pacientes que provienen de series quirúrgicas excluyen aquellos en los que se ha desestimado la cirugía como primera opción terapéutica.
- La utilización de nuevas técnicas para el diagnóstico citológico ( inmunohistoquímica, técnicas moleculares...) pueden detectar metástasis ganglionares en condiciones que con técnicas rutinarias no podrían demostrarse.

El estadiaje desde las adenopatías regionales se realiza fundamentalmente con las siguientes técnicas:

---

#### LINFADENECTOMÍA PÉLVICA

---

Puede ir asociada a la prostatectomía radical en el mismo acto quirúrgico. En raras ocasiones se realiza de manera diferida si se objetiva afectación en los estudios de imagen.

---

#### TÉCNICA DE GANGLIO CENTINELA

---

Esta siendo valorada como alternativa a la linfadenectomía pélvica. Se basa en detectar el ganglio centinela, es decir, aquel ganglio al que tienden a migrar primero las células cancerosas. Si este ganglio no presenta metástasis hay una alta probabilidad de que el resto de ganglios sean normales.

Los estudios iniciales demuestran que tiene gran efectividad en demostrar micrometástasis a distancia(109-111).

Estos estudios han sido realizados en pacientes con alto riesgo de afectación linfática por lo que es necesario nuevas valoraciones en paciente con bajo riesgo considerandose una técnica experimental.

---

## ESTUDIOS DE IMAGEN

---

Aunque la identificación de ganglios aumentados de tamaño por imagen pueden sugerir afectación a distancia, no identificar dicha condición no excluye afectación, por lo que estas técnicas no tienen una gran sensibilidad para considerarse como útiles para el estadiaje.

El uso de criterios de tamaño tanto en tomografía computarizada (TC) como en resonancia magnética (RM) ha demostrado una alta frecuencia de falsos positivos y falsos negativos.

En un metaanálisis de 24 estudios la sensibilidad en la detección de adenopatías patológicas fue del 42% por TC y del 39% en estudios con RM. La especificidad para el ambas técnicas fue del 82%(112).

El uso de contrastes superparamagnéticos de óxido de hierro con afinidad ganglionar en RM presenta una mayor sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares, particularmente en aquellos ganglios inferiores al centímetro(113).

El PET con fluorodesoxiglucosa tiene una baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionar lo que probablemente se deba a su baja tasa metabólica (114,115).

---

## EXTENSIÓN A DISTANCIA

---

En cuanto al diagnóstico de la extensión a distancia hay que tener en cuenta que el cáncer de próstata metastatiza de manera preferencial. Para este tipo de extensión disponemos de diversas técnicas diagnósticas como es la gammagrafía ósea, el PET, la TC y la RM. La utilización de una u otra dependerá fundamentalmente de la disponibilidad de la técnica en nuestro medio.

El estadiaje del cáncer de próstata en función a su extensión se realiza mediante el sistema TNM (Tumor, node, metastasis)(106).

TNM para el adenocarcinoma de próstata:

### **T: Tumor primario**

#### **T clínico:**

**T1** Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.

**T1a** Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.

**T1b** Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.

**T1c** Tumor identificado mediante biopsia (por ejemplo por PSA elevado).

**T2** Tumor palpable pero confinado en la próstata.

**T2a** El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.

**T2b** El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

**T2c** El tumor abarca ambos lóbulos.

**T3** Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.

**T3a** Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).

**T3b** Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.

**T4** Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

**T anatomopatológico:** Un estadiaje más preciso se realiza en aquellos pacientes que son

**T2** Lesión confinada a la próstata.

**T3** Lesión que se extiende a través de la cápsula.

**T4** Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes

#### **N: Ganglios linfáticos regionales**

**Nx** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

**N0** No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

**N1** Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

#### **M: Metástasis a distancia**

**Mx** No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

**M0** No hay metástasis a distancia.

**M1** Metástasis a distancia.

**M1a** Ganglio/s linfático/s no regionales.

**M1b** Hueso/s.

**M1c** Otra/localización/es.

| <b>Estadio</b> | <b>T</b>           | <b>N</b>    | <b>M</b> |
|----------------|--------------------|-------------|----------|
| <b>I</b>       | T1a, T1b o T1c     | N0          | M0       |
|                | T2a                | N0          | M0       |
|                | Cualquier T1 o T2a | N0          | M0       |
| <b>IIA</b>     | T1a, T1b o T1c     | N0          | M0       |
|                | T1a, T1b o T1c     | N0          | M0       |
|                | T2a                | N0          | M0       |
|                | T2b                | N0          | M0       |
|                | T2b                | N0          | M0       |
|                | T2c                | N0          | M0       |
| <b>IIB</b>     | Cualquier T1 o T2  | N0          | M0       |
|                | Cualquier T1 o T2  | N0          | M0       |
|                | T3a o T3b          | N0          | M0       |
| <b>III</b>     | T4                 | N0          | M0       |
| <b>IV</b>      | Cualquier T        | N1          | M0       |
|                | Cualquier T        | Cualquier N | M1       |

### TRATAMIENTO:

El manejo de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata variará en función de su riesgo de progresión a enfermedad diseminada. La estratificación de riesgo integra el estadio clínico de la enfermedad, el PSA y el estadio histológico, así, y tomando datos del TNM, la clasificación de Gleason y el PSA pretratamiento, se establecen distintos grupos de riesgo (*Tabla 8*). Estos grupos junto con la edad y la situación médica del paciente guían las decisiones terapéuticas iniciales.

Tabla 8. Grupos pronóstico en base al TNM

| GRUPO | T  | N                                | M                                | PSA  | Gleason  |
|-------|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--|
| I     | T1a-c<br>T2a<br>T1-2a                      | N0<br>N0<br>N0                   | M0<br>M0<br>M0                   | PSA <10<br>PSA <10<br>PSA X  | Gleason ≤ 6<br>Gleason ≤ 6<br>Gleason X  |
| IIA   | T1a-c<br>T1a-c<br>T2a<br>T2a<br>T2b<br>T2b | N0<br>N0<br>N0<br>N0<br>N0<br>N0 | M0<br>M0<br>M0<br>M0<br>M0<br>M0 | PSA <20<br>PSA ≥ 10 < 20<br>PSA ≥ 10 < 20<br>PSA < 20<br>PSA < 20<br>PSA X | Gleason 7<br>Gleason ≤ 6<br>Gleason ≤ 6<br>Gleason 7<br>Gleason ≤ 7<br>Gleason X |
| IIB   | T2c<br>T1-2<br>T1-2                        | N0<br>N0<br>N0                   | M0<br>M0<br>M0                   | Cualquier PSA<br>PSA ≥ 20<br>Cualquier PSA                                 | Cualquier Gleason<br>Cualquier Gleason<br>Gleason ≥ 8                            |
| III   | T3a-b                                      | N0                               | M0                               | Cualquier PSA  | Cualquier Gleason  |
| IV    | T4<br>Cualquier T<br>Cualquier T           | N0<br>N1<br>Cualquier N          | M0<br>M0<br>M1                   | Cualquier PSA<br>Cualquier PSA<br>Cualquier PSA                            | Cualquier Gleason<br>Cualquier Gleason<br>Cualquier Gleason                      |

Para simplificar el manejo pueden establecerse tres grupos de riesgo (*Tabla 9*):

Tabla 9. Grupos de riesgo en pacientes con cáncer de próstata

| Grupo de riesgo   | Estadio clínico | Gleason | PSA sérico    |
|-------------------|-----------------|---------|---------------|
| Bajo riesgo       | T1c-T2a         | ≤6      | <10 ng/mL     |
| Riesgo intermedio | T2b             | 7       | 10 a 20 ng/mL |
| Alto riesgo       | T2c             | 8 a 10  | >20           |

Basándose en esto el “Memorial Sloan Kettering” y los grupos de Seattle (116,117) utilizan la siguiente clasificación (Tabla 10):

Tabla 10. Grupos de riesgo en pacientes con cáncer de próstata (utilizados por el Memorial Sloan Kettering y los grupos de Seattle)

|                   |   |    |           |
|-------------------|---|----|-----------|
| Bajo riesgo       | ≤T2a  | ≤6 | <10 ng/mL |
| Riesgo intermedio | Un factor de riesgo elevado: Estadio clínico ≥T2a, Gleason ≥7, PSA ≥ 10 ng/mL |    |           |
| Alto riesgo       | Dos factores de riesgo elevados   |    |           |

El arsenal terapéutico es variado existiendo varias opciones que abarcan desde el manejo conservador a tratamientos más invasivos.

### SEGUIMIENTO ACTIVO

Es apropiado para pacientes con tumores pequeños, con grados de Gleason bajos y bajo riesgo de progresión (grupo pronóstico en base al TNM I).

Su objetivo es evitar las complicaciones derivadas del tratamiento en pacientes con tumores con bajo riesgo de progresión.

Así pues y debido a los potenciales efectos adversos del tratamiento agresivo de una enfermedad indolente, el seguimiento activo es una opción para los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo y una esperanza de vida inferior a los 20 años.



---

## RADIOTERAPIA

---

Su objetivo es dar una dosis terapéutica de radiación al tumor minimizando la radiación a los tejidos adyacentes. Tanto la radioterapia externa como la braquiterapia son técnicas ampliamente utilizadas.

---

### RADIOTERAPIA EXTERNA:

---

Utiliza una fuente externa de radiación para el tratamiento de la glándula prostática y un margen del tejido glandular adyacente. Generalmente puede utilizarse de manera aislada en los pacientes de bajo riesgo y con tumores localizados.

---

### BRAQUITERAPIA:

---

Se basa en implantar directamente una fuente radiactiva en el tejido prostático para tratar el tumor. Esto aporta una dosis alta de radiación en un espacio muy limitado, minimizando así la radiación en las estructuras normales. La utilización de braquiterapia aislada es una opción válida en pacientes con riesgo bajo o intermedio.

---

### PROSTATECTOMÍA RADICAL

---

Es una opción establecida para el tratamiento del cáncer de próstata. Las técnicas más utilizadas son la prostatectomía radical abierta retropúbica y la prostatectomía radical mínimamente invasiva.

---

### ABLACIÓN POR RADIOTERAPIA

---

La crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad se usan de manera selectiva para destruir tejido usando frío o energía térmica localizada. Pueden utilizarse de manera focal en una parte de la próstata o aplicarse a toda la glándula.

---

### TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA

---

Las guías de la “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) y la “American Urological Association” (AUA) recomiendan que la terapia de privación androgénica aislada no se incluya entre las opciones estandarizadas para el tratamiento inicial de los pacientes con cáncer de próstata localizado.

Su uso aislado se reserva en los pacientes con seguimiento activo.

El tratamiento se adaptará en función del paciente y su grupo de riesgo:

---

#### PACIENTES CON RIESGO BAJO

---

En pacientes con tumores de bajo riesgo clínicamente localizados la braquiterapia, la radioterapia externa o la prostatectomía radical tienen una alta tasa de curación en los seguimientos a largo plazo.

En pacientes muy seleccionados con bajo o muy bajo riesgo el seguimiento activo con el retraso del tratamiento definitivo podría ser una opción válida.

---

#### PACIENTES CON RIESGO INTERMEDIO

---

En los pacientes con riesgo intermedio se barajan las siguientes posibilidades terapéuticas:

- Radioterapia, normalmente combinada con terapia de deprivación androgénica. Puede tratarse de radioterapia externa o en combinación con braquiterapia.
- Prostatectomía radical. Incluye linfadenectomía pélvica si la probabilidad de afectación ganglionar es superior al 2%.
- Para pacientes con hallazgos histológicos adversos como márgenes positivos o la elevación persistente del PSA sérico tras la cirugía, la radioterapia adyuvante postoperatoria podría estar indicada.

---

#### CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO REGIONALMENTE LOCALIZADO

---

Estos pacientes comprenden aquellos con tumores con extensión extracapsular (T3a), invasión de vesículas seminales (T3b) o fijación o invasión a estructuras adyacentes (T4).

Además se incluye en esta clasificación pacientes con enfermedad menos extendida pero con PSA > 20 ng/mL o Gleason de 8 a 10.

Las opciones de tratamiento en estos pacientes incluyen:

- Radioterapia, normalmente combinada con terapia de deprivación androgénica durante dos o tres años.

- Prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica. La cirugía está limitada a pacientes sin fijación tumoral. En los pacientes con hallazgos histológicos adversos ( extensión extracapsular, afectación de vesículas seminales o márgenes positivos) así como la elevación persistente del PSA sérico tras la cirugía, la radioterapia adyuvante postoperatoria está indicada.

---

### CÁNCER DE PRÓSTATA DISEMINADO

---

Aunque la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata son diagnosticados y tratados con éxito mientras el tumor está localizado algunos desarrollan una enfermedad diseminada. Esto suele manifestarse como elevación del PSA en pacientes que están en seguimiento. También existen casos que en el momento del diagnóstico presentan metástasis a distancia.

En general las mismas opciones terapéuticas son válidas para ambos.

Se recomienda un tratamiento inicial con orquiectomía médica o quirúrgica (terapia de deprivación androgénica). Esta aproximación terapéutica ha sustituido a la terapia estrogénica que ha asociado un mayor riesgo cardiovascular.

Para hombres con cáncer de próstata resistente a la castración se recomienda la incorporación secuencial de otras opciones que han demostrado aumentar la supervivencia. Las opciones potenciales incluyen la interferencia con la estimulación androgénica del crecimiento del tumor (abiraterona, enzalutamida), sipuleucel-T, quimioterapia con taxanos (docetaxel, cabazitaxel) y radio-223. Otras opciones terapéuticas más antiguas como los antiandrogenos, la supresión de la esteroidogenesis adrenal con ketoconazol o esteroides, estrógenos o progesterona todavía podrían tener un papel en pacientes seleccionados.

Para los pacientes con lesiones osteoblásticas, el uso de inhibidores de los osteoclastos unido a la terapia sistémica es un factor importante que reduce el riesgo de complicaciones óseas. Además la radioterapia externa o los radiofármacos pueden colaborar en paliar el dolor óseo tumoral.

---

### TERAPIA PALIATIVA

---

La terapia paliativa con terapia de deprivación androgénica puede ser útil aunque se ha asociado una menor esperanza de vida que con la terapia definitiva.

La resección transuretral prostática o la prostatectomía simple puede paliar a corto plazo los síntomas obstructivos de tracto urinario inferior en pacientes con cáncer localmente avanzado.







Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid.

Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre el cáncer de próstata recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC).

Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cáncer de próstata mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.





## SUJETOS Y MÉTODOS

---



## **DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER:**

---

La población estudiada en este trabajo procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM). Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: **Registro General. Registro de Tumores infantil. Registro Cáncer de próstata. Estándares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Versión 4.3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM.**

En todo el proceso del trabajo se han guardado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual.

El Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales públicos de la C.A.M. Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

Archivo de historias clínicas.

Anatomía patológica. Admisión de enfermos (CBMD).

Informes de alta médica.

Comité de Tumores.

Servicios de Oncología (médica y radioterápica).

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria de los Hospitales donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-O3 (Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Tercera Edición) sea igual o superior a 2. En lo relativo a la relación que este tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o

tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

---

### CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:

---

Consta de 13.965 pacientes diagnosticados de tumores prostáticos en el periodo 1 de enero de 1990 a 31 de diciembre de 2012, lo que supone 23 años de seguimiento.

El concepto de tumor prostático es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-O, de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de La Salud.

---

### VARIABLES UTILIZADAS:

---

---

#### DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC:

---

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC (Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid). Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantil. Registro Tumores prostáticos. Estándares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Versión 4.3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM.) para cada tumor registrado es el siguiente:

---

#### DATOS DE FILIACIÓN

---

Identifican al paciente. Estos datos, como ya ha sido mencionado no han sido disponibles en el desarrollo de este trabajo para mantener la confidencialidad de los pacientes.

Además se incluye el código de institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad. Estos últimos sí están disponibles.

- 1. Edad en el momento del diagnóstico.**
- 2. Código de la institución.**
- 3. Zona Sanitaria.**
- 4. Municipio de procedencia.**

---

**DATOS DEL DIAGNÓSTICO**

---

**5. Fecha del primer diagnóstico.**

La fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de aniversario para el seguimiento.

**6. Diagnóstico y tratamiento en otro centro.**

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- 1 Diagnosticado en el hospital y tratado en otro centro.
- 2 Diagnosticado en otro centro y tratado en el hospital.
- 3 Diagnosticado y tratado en el hospital.
- 6 Pacientes a completar tratamiento.
- 9 Desconocido.

**7. Base del diagnóstico de cáncer en otro centro.**

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0 No.
- 1 Clínica solamente.
- 2 Investigaciones clínicas (pruebas diagnósticas).
- 3 Cirugía exploratoria o autopsia sin histología.
- 4 Pruebas bioquímicas o inmunológicas.
- 5 Citología o Hematología.
- 6 Diagnóstico histológico en otro centro
- 9 Desconocido.

**8. Fecha de la primera consulta en el centro que informa.****9. Fuente de la información.**

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión.
- 2 Anatomía Patológica.
- 3 Otros servicios.
- 4 Archivo.
- 5 Oncología.
- 6 Otros.
- 7 Desconocido.

**10. Bases del diagnóstico del centro que informa.**

Se codifica igual que en la variable 6 pero añade:

- 6 Diagnóstico histológico en otro centro
- 7 Histología.
- 8 Autopsia.
- 9 Desconocido.

---

**DATOS DEL TUMOR**

---

**11. Codificación topográfica. Localización tumoral.**

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003.

Los códigos topográficos de la CIE-O tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El término SAI, es la abreviatura de “Sine Alter Indicatio” (sin otra especificación), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología. Así los tumores prostáticos se codifican como C619.

**12. Tumores prostáticos.**

Recoge el número de casos de tumores prostáticos según las distintas localizaciones.

### **13. Relación con otros tumores.**

Informa sobre la relación con el resto de procesos neoformativos del organismo.

### **14. Codificación morfológica. Histología del tumor.**

Según la CIE-O3, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa la conducta del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-O3 son iguales las histologías también lo son.

En el caso de la tumores prostáticos, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías representadas en nuestro estudio:

80003 Neoplasia maligna.  
80103 Carcinoma SAI  
80203 Carcinoma indiferenciado SAI  
80213 Carcinoma anaplásico SAI  
80333 Carcinoma pseudosarcomatoso  
80413 Carcinoma de células pequeñas.  
80453 Carcinoma combinado de células pequeñas  
80503 Carcinoma papilar SAI  
80703 Carcinoma de células escamosas SAI  
81203 Carcinoma de células transicionales SAI  
81223 Carcinoma de células transicionales fusiformes  
81233 Carcinoma basaloide  
81303 Carcinoma papilar de células transicionales  
81403 Adenocarcinoma SAI  
81413 Adenocarcinoma escirroso  
81443 Adenocarcinoma tipo intestinal  
81703 Adenocarcinoma hepatocelular  
82013 Adenocarcinoma cribiforme  
82113 Adenocarcinoma tubular  
82463 Adenocarcinoma neuroendocrino SAI  
82553 Adenocarcinoma subtipo mixto  
82603 Adenocarcinoma papilar SAI  
83103 Adenocarcinoma de células claras SAI  
83123 Adenocarcinoma de células renales



83233 Adenocarcinoma de células mixtas  
 83803 Adenocarcinoma endometrioide SAI  
 84803 Adenocarcinoma mucinoso  
 84813 Adenocarcinoma productor de mucina  
 84903 Adenocarcinoma de células en anillo de sello  
 85003 Adenocarcinoma ductal infiltrante SAI  
 85203 Adenocarcinoma lobular infiltrante SAI  
 85503 Carcinoma de células acinosas  
 85703 Adenocarcinoma con metaplasia escamosa  
 85743 Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina  
 85803 Timoma maligno SAI  
 89903 Rabdomiosarcoma SAI  
 89103 Rabdomiosarcoma embrionario  
 89803 Carcinosarcoma SAI  
 90613 Seminoma SAI  
 91403 Sarcoma de Kaposi  
 99903 Tumor sin confirmación histológica

### 15. Extensión tumoral.

El grado de extensión tumoral hace referencia a aquella extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en período de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar del determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

*2 Localizado.* El tumor está confinado en la zona de origen.

*4 Regional.* El tumor está extendido por contigüidad.

*6 Diseminado.* Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastáticos. Independientemente del T y del N, M=1.

*9 Desconocido.* No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

En cualquier caso esta clasificación de la extensión tumoral responde a lo que se especifica por el SEER, quien además comenta que la extensión in situ sólo es aplicable a los tumores de la mama y de la vejiga(89).

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS y la UICC (ICPDES) (90).

Esta clasificación encuentra su correspondencia con el estadiaje TNM en los tumores de próstata se recoge en la *Tabla 11*.

Tabla 11. Estadiaje de los tumores prostáticos. Correspondencia entre T.N.M y la empleada en el estudio.

| GRUPO | T  | N                                | M                                | PSA  | Gleason   |
|-------|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---|
| I     | T1a-c<br>T2a<br>T1-2a                      | N0<br>N0<br>N0                   | M0<br>M0<br>M0                   | PSA <10<br>PSA <10<br>PSA X  | Gleason ≤ 6<br>Gleason ≤ 6<br>Gleason X                                       |
| IIA   | T1a-c<br>T1a-c<br>T2a<br>T2a<br>T2b<br>T2b | N0<br>N0<br>N0<br>N0<br>N0<br>N0 | M0<br>M0<br>M0<br>M0<br>M0<br>M0 | PSA <20<br>PSA ≥10<20<br>PSA ≥10<20<br>PSA <20<br>PSA <20<br>PSA X | Gleason 7<br>Gleason ≤6<br>Gleason ≤6<br>Gleason 7<br>Gleason ≤7<br>Gleason X |
| IIB   | T2c<br>T1-2<br>T1-2                        | N0<br>N0<br>N0                   | M0<br>M0<br>M0                   | Cualquier PSA<br>PSA ≥20<br>Cualquier PSA                          | Cualquier Gleason<br>Cualquier Gleason<br>Gleason ≥8                          |
| III   | T3a-b                                      | N0                               | M0                               | Cualquier PSA  | Cualquier Gleason   |
| IV    | T4<br>Cualquier T<br>Cualquier T           | N0<br>N1<br>Cualquier N          | M0<br>M0<br>M1                   | Cualquier PSA<br>Cualquier PSA<br>Cualquier PSA                    | Cualquier Gleason<br>Cualquier Gleason<br>Cualquier Gleason                   |

#### 16. Tumores primarios múltiples.

La presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo. Según los criterios de la IARC(93):

La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.

Cáncer primario es aquel que se origina en una localización tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.

Otro tumor primario o múltiple es aquel que presente:

Igual localización pero diferente histología.

Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos) o bien consecutivos (metacrónicos).

Distinta histología y diferente localización.

Nuestra variable adopta las siguientes posibilidades de respuesta:

- 1 No.
- 2 Sí, verdadero.
- 3 Segundo tumor clínico.
- 4 Dudoso.
- 9 Sin especificar o desconocido.

El TPM verdadero es aquel con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

---

#### **DATOS DEL TRATAMIENTO**

---

##### **17. Tratamiento en otro centro.**

##### **18. Fecha del primer tratamiento en otro centro.**

Fecha en la que se inicia el tratamiento anterior.

##### **19. Fecha del primer tratamiento en el centro que informa.**

##### **20. Tratamiento en el centro que informa.**

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

- 0 Sin tratamiento.
- 1 Cirugía.
- 2 Radioterapia.
- 3 Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- 4 Quimioterapia.
- 5 Hormonoterapia.
- 6 Inmunoterapia.
- 7 Paliativos.

- 8 Otros tratamientos.
- 9 Desconocido.
- 10 Hormonoterapia + radioterapia
- 11 Cirugía + cirugía
- 12 Cirugía + radioterapia
- 13 Inmunoterapia + radioterapia
- 14 Cirugía + quimioterapia
- 15 Hormonoterapia + cirugía
- 16 Hormonoterapia + quimioterapia
- 17 Cirugía + paliativos
- 18 Cirugía + hormonoterapia
- 19 Radioterapia + hormonoterapia
- 20 Cirugía + hormonoterapia
- 21 Radioterapia + paliativos
- 22 Hormonoterapia + paliativos
- 41 Quimioterapia + cirugía
- 42 Quimioterapia + radioterapia
- 47 Quimioterapia + paliativos
- 48 Hormonoterapia + cirugía
- 49 Hormonoterapia + otros tratamientos
- 50 Cirugía + desconocido
- 51 Radioterapia + desconocido
- 52 Inmunoterapia + desconocido
- 53 Quimioterapia + desconocido
- 54 Hormonoterapia + desconocido
- 142 Cirugía + hormonoterapia + otro tratamiento
- 143 Cirugía + radioterapia + cirugía
- 144 Hormonoterapia + cirugía + radioterapia
- 145 Hormonoterapia + cirugía + quimioterapia
- 146 Hormonoterapia + radioterapia + hormonoterapia
- 147 Cirugía + quimioterapia + paliativos
- 148 Hormonoterapia + quimioterapia + otro tratamiento
- 149 cirugía + radioterapia + hormonoterapia

## 421 Quimioterapia + radioterapia + cirugía

### **21. Evolución.**

Cada aniversario se codifica como variable revisión 1, revisión 2 y así sucesivamente, recogiendo en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No aplicable.
- 1 Vivo, libre de enfermedad.
- 2 Vivo, con tumor.
- 3 Vivo, sin otra especificación.
- 4 Fallecido.
- 8 Sin información.
- 9 Desconocido o perdido definitivamente.

---

### **DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA**

---

### **22. Fecha de la muerte.**

### **23. Causa de muerte respecto al tumor.**

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente por cáncer.

Los ítems de la variable son:

- 0 Vivo, no aplicable.
- 1 Progresión tumoral.
- 2 Complicaciones clínicas.
- 3 Toxicidad del tratamiento.
- 4 No relacionada con el tumor.
- 9 Sin información.

### **24. Autopsia.**

La codificación se realiza:

- 0 No aplicable.
- 1 No.
- 2 Sí.
- 9 Desconocido.

Esta variable es un indicador de la calidad de los datos del registro, pues permite estudiar la concordancia entre los datos clínicos y los hallazgos de la misma.

#### **25. Causa de la muerte.**

La causa de muerte se codifica según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su versión novena: Codificación internacional de la CIE-9(94).

#### **26. Fecha del último contacto.**

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte. Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

#### **27. Supervivencia.**

Es el tiempo en meses, desde la fecha del diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

#### **28. Status.**

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo.
- 2 Fallecido.
- 3 Sin información.

---

### **VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES**

Para una mayor comodidad a la hora de discutir estas variables se han añadido nuevas:

#### **1. Edad.**

Para simplificar la discusión posterior se han realizado tres variables de edad con distintas agrupaciones. Establecemos las variables “edad agrupada en quinquenios”, “edad agrupada en decenios” y “Menores de 70 años o 70 años y superior”.

##### **“Edad en quinquenios”.**

La población estudiada ha sido segmentada en 12 grupos de edad para conseguir grupos representativos y facilitar su estudio estadístico.

### **“Edad en decenios”**

La población estudiada ha sido segmentada en 6 grupos de edad obteniendo grupos representativos y con la finalidad de facilitar el análisis estadístico.

### **“Menores de 70 años/70 años y superior”.**

Determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, permite posteriormente un mejor análisis de las asociaciones con las demás variables.

## **2. Histología**

La variable histología que proporciona el SIDC, se agrupó por motivos estadísticos en tres grupos:

### **“HISTOLOGÍA POR GRUPOS DE INTERÉS”.**

---

Para evitar la dispersión de los datos se ha realizado la siguiente agrupación:

Adenocarcinoma.

Otros carcinomas.

Tumor sin confirmación histológica.

## **3. Nº de diagnósticos por quinquenios**

El tiempo total del estudio se dividió en cinco periodos, para valorar la evolución del número de diagnósticos: 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 y 2010-2012 teniendo en cuenta para el análisis estadístico que este último periodo sólo comprende 3 años.

## **4. Localización anatómica**

La variable localización anatómica no ha lugar puesto que el origen es únicamente prostático.

## **5. T.P.M. agrupados**

No existen TPM

Si, Verdadero

Segundo tumor clínico

Dudoso

Desconocido

## **6. Referentes al tratamiento**

---

**“TRATAMIENTOS AGRUPADOS”.**

---

Sintetiza en una sola variable, los diferentes esquemas terapéuticos seguidos por los pacientes. Es el resumen de las variables secuenciales que ofrece el registro.

- 0 Sin tratamiento.
- 1 Cirugía.
- 3 Transplante de Médula Ósea (T.M.O.).
- 4 Quimioterapia.
- 7 Paliativos.
- 12 Cirugía + Radioterapia.
- 14 Cirugía + Quimioterapia.
- 21 Radioterapia + Cirugía.
- 31 T.M.O. + Cirugía.
- 41 Quimioterapia + Cirugía.
- 42 Quimioterapia + Radioterapia.
- 141 Cirugía + Quimioterapia + Cirugía.
- 144 Cirugía + Quimioterapia + Quimioterapia.
- 145 Cirugía + Quimioterapia + Hormonoterapia.
- 211 Radioterapia + Cirugía + Cirugía.
- 413 Quimioterapia + Cirugía + T.M.O.
- 421 Quimioterapia + Radioterapia + Cirugía.
- 1512 Cirugía + Inmunoterapia + Cirugía + Radioterapia.
- 4144 Quimioterapia + Cirugía + Quimioterapia + Quimioterapia.
- 4162 Quimioterapia + Cirugía + Inmunoterapia + Radioterapia.

---

**“TRATAMIENTOS NO AGRUPADOS”.**

---

Realizada para analizar los esquemas terapéuticos más frecuentemente empleados.

- Sin tratamiento/desconocido.
- Cirugía como único tratamiento.
- Radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia.
- Quimioterapia.
- Hormonoterapia.



Paliativos.

Otras terapias.

Hormonoterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos.

Cirugía asociada a otros tratamientos.

En relación con los tratamientos hay que reseñar los siguientes puntos:

- La cirugía asociada a otros tratamientos comprende:
  - Cirugía + radioterapia.
  - Cirugía + quimioterapia.
  - Cirugía + hormonoterapia.
  - Cirugía + quimioterapia + radioterapia.
  - Cirugía + hormonoterapia + radioterapia.
  - Cirugía + inmunoterapia.
  - Cirugía + quimioterapia + hormonoterapia.
- La hormonoterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos comprende:
  - Hormonoterapia + radioterapia.
  - Hormonoterapia + quimioterapia.
  - Hormonoterapia + otras terapias.
  - Hormonoterapia + quimioterapia + radioterapia.
- La radioterapia sola o asociada a otros tratamientos no quirúrgicos comprende:
  - Radioterapia.
  - Radioterapia + quimioterapia.
  - Radioterapia + inmunoterapia.
- Los tratamientos paliativos comprenden;
  - Paliativos.
  - Cirugía paliativa.
  - Radioterapia paliativa.
  - Hormonoterapia paliativa.

## **7. Estado vital**

Se recogen los pacientes vivos y los fallecidos como causa del tumor.

---

### **TRATAMIENTO ESTADÍSTICO**

---

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA).

---

#### **ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

---

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante tablas y gráficas de frecuencias y porcentajes.

---

#### **ESTADÍSTICA ANALÍTICA**

---

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher cuando fue preciso (102).

La significación se consideró a nivel de  $p < 0,05$ .

---

#### **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

---

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite (103).

El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “K”, sobreviva también al “K+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos.

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas. Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante el método de Log Rank. Los niveles de significación utilizados fueron  $p \leq 0,05$ .

---

#### SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA

---

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral.

Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

---

#### ANÁLISIS DE COX

---

Las variables que resulten estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier, serán incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Se realizará una codificación de parámetros simples de las variables categóricas, tomando como referencia el primer nivel.

Tanto las variables continuas como las categóricas serán transformadas en variables "dummy", estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero(104,105).

El nivel de significación se obtiene del último escalón del análisis de regresión. Se considerará significativo valores de  $p \leq 0,05$ .

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza).

La población estudiada consta de 13.965 pacientes , todos ellos de la Comunidad Autónoma de Madrid, diagnosticados de proceso neoformativo primario prostático en el período 1990-2012 y pertenecientes a la citada base de datos del Registro Central de Tumores.

Este registro de tumores lleva en marcha desde finales de 1989, lo que supone más de 20 años de seguimiento, y es un registro hospitalario, es decir, todos los pacientes contenidos en él han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario.

La población estudiada se ha dividido en 12 grupos etarios para conseguir grupos representativos y facilitar así su estudio y poder establecer comparaciones con series internacionales. La agrupación etaria elegida es la misma que emplea el Nacional Cancer Data Base y determina los siguientes grupos(

*Tabla 13):*

Tabla 12. Agrupación etaria por quinquenios

|          |                 |
|----------|-----------------|
| GRUPO 1  | De 25 a 29 años |
| GRUPO 2  | De 30 a 34 años |
| GRUPO 3  | De 35 a 39 años |
| GRUPO 4  | De 40 a 44 años |
| GRUPO 5  | De 45 a 49 años |
| GRUPO 6  | De 50 a 54 años |
| GRUPO 7  | De 55 a 59 años |
| GRUPO 8  | De 60 a 64 años |
| GRUPO 9  | De 65 a 69 años |
| GRUPO 10 | De 70 a 74 años |
| GRUPO 11 | De 75 a 79 años |
| GRUPO 12 | 80 años o más   |

No obstante en algunas parcelas del estudio de supervivencia se opta por la agrupación etaria que lleva a cabo el programa SEER (*Tabla 14*), para permitir una mejor comparación con diversos artículos que emplean esta metodología; dicha agrupación es la siguiente:

Tabla 13. Agrupación etaria por decenios

|         |               |
|---------|---------------|
| GRUPO 1 | 0 a 9 años    |
| GRUPO 2 | 10 a 19 años  |
| GRUPO 3 | 20 a 29 años  |
| GRUPO 4 | 30 a 39 años  |
| GRUPO 5 | 40 a 49 años  |
| GRUPO 6 | 50 a 59 años  |
| GRUPO 8 | 60 a 69 años  |
| GRUPO 9 | 70 años o más |

Teniendo en cuenta nuestra población y nuestros datos, únicamente utilizaremos los siguientes grupos propuestos por el programa SEER (Tabla 15):

Tabla 14. Agrupación por quinquenios empleada en nuestro estudio

|         |               |
|---------|---------------|
| GRUPO 3 | 20 a 29 años  |
| GRUPO 4 | 30 a 39 años  |
| GRUPO 5 | 40 a 49 años  |
| GRUPO 6 | 50 a 59 años  |
| GRUPO 8 | 60 a 69 años  |
| GRUPO 9 | 70 años o más |

En nuestra población, a la hora de abordar a un paciente diagnosticado con tumor prostático, en un gran número de pacientes se emplean tratamientos secuenciales, es decir, tratamientos en los cuales se enmarcan varias opciones terapéuticas: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, todas ellas de manera aislada o asociadas a otros tratamientos, tratamiento paliativo u otros trata-

mientos. Es decir, el tratamiento con intención curativa del proceso tumoral posee diez casillas para reflejar al menos diez posibilidades de tratamientos multidisciplinares que se han llevado a cabo.

Así, se hablará de un tratamiento monodisciplinar o tratamiento único en aquellos pacientes que hayan sido sometidos a un solo gesto terapéutico, independientemente de cual sea éste. Igualmente se considerará que un paciente ha recibido un tratamiento multidisciplinar o múltiple cuando éste tratamiento se componga de varios gestos terapéuticos.

Para el estudio estadístico de los datos se ha empleado el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

La supervivencia se estudia en su mayor parte mediante el Método de Kaplan y Meier, también denominado “estimación producto-límite”. Este método estima la probabilidad de supervivencia en un tiempo determinado aplicando la “ley multiplicativa de las probabilidades”, es decir, multiplicando la probabilidad de supervivencia en el tiempo anterior ( $t - 1$ ) por la probabilidad de que los supervivientes hasta el tiempo  $t-1$  también sobrevivan en el tiempo  $t$ .

A lo largo del estudio de supervivencia, se hablará en ocasiones de “casos censurados”, que son aquellos que presentan un “tiempo de supervivencia censurado”, es decir, individuos que han sido observados por  $t$  unidades de tiempo (en este caso 23 años que dura el seguimiento) y en los que no se ha producido la muerte, lo que supone que su tiempo de supervivencia es superior a este tiempo de estudio. Causas de “censura” serían: la no producción de la muerte y el no seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de distintas variables, como la edad al diagnóstico, el grupo erario, la histología tumoral, la extensión tumoral en el momento del diagnóstico, el tratamiento empleado y los tumores primarios múltiples.

El análisis de la supervivencia mediante Kaplan y Meier en el paquete estadístico SPSS aporta la siguiente información: media y mediana (percentil 50) de la supervivencia, intervalo de confianza del 95%, supervivencia en diferentes momentos y curvas de supervivencia.

La mortalidad y la supervivencia son conceptos claramente relacionados pero que no expresan lo mismo: la mortalidad informa de un hecho puntual mien-

tras que la supervivencia es una probabilidad, la de seguir vivo en el instante inmediatamente anterior de producirse un determinado evento. Por ello serán analizados con detenimiento por separado.







## ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Con la finalidad de facilitar la lectura se muestran conjuntamente las características de la población estudiada con las posibles asociaciones entre las diferentes variables analizadas.

### CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Se han estudiado 13.965 casos de tumores prostáticos diagnosticados en el período comprendido entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2012.

Los datos relativos a dicho estudio han sido recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid (CM).

El número de paciente diagnosticados se incrementó progresivamente en los distintos quinquenios estudiados. La caída de casos en el último quinquenio puede ser debido a que el último quinquenio solo engloba los tres últimos años del estudio (*Figura 15*).

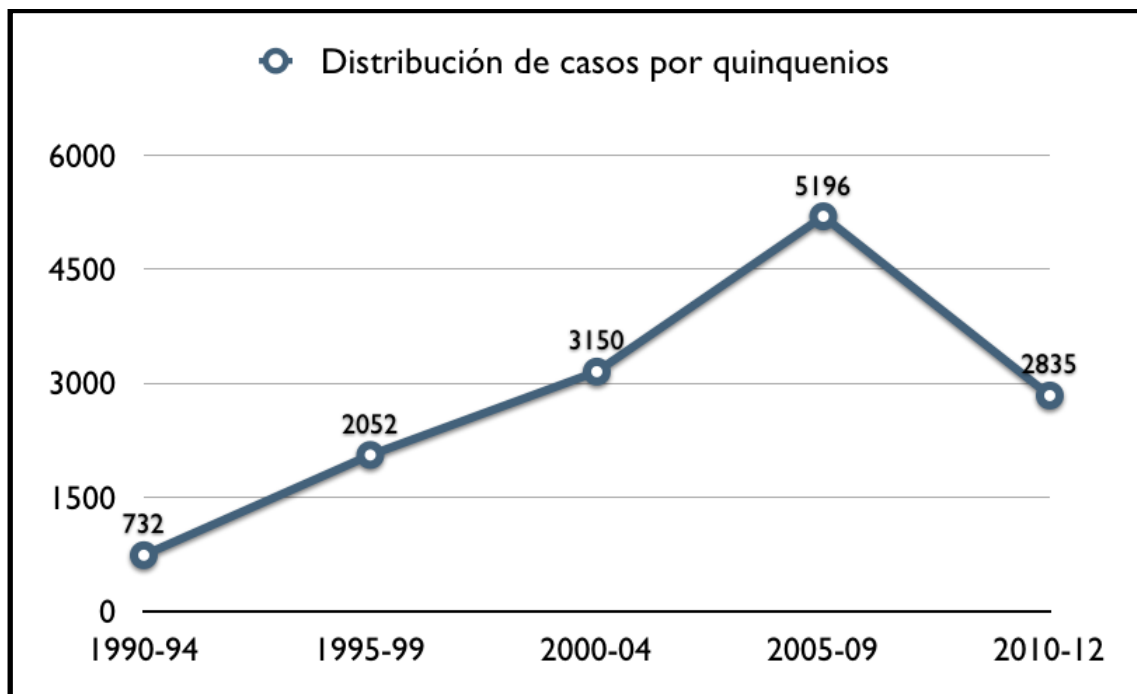


Figura 15. Distribución de casos por quinquenios en el periodo estudiado

---

**SEXO Y EDAD**

---

**Sexo**

Al tratarse de un tumor, por anatomía, exclusivo de hombres la variable sexo no ha sido analizada en nuestro estudio.

**Edad**

La edad media de diagnóstico para nuestra muestra es de 69,24 años con una desviación típica de 8,28.

**Edad según el S.E.E.R.**

En la agrupación propuesta por la SEER (*Tabla 16*), identificamos que el mayor número de casos en nuestra serie corresponde al grupo de edades comprendidas entre 70 y 79 años, que engloba a 5.753 casos, lo que correspondería a un 41,2% del total. El segundo grupo, muy cerca del primero en cuanto a casos diagnosticados, sería el que engloba a las edades comprendidas entre 60-69 años, que esta formado por 5.199 casos, un 37,2% del total. Por lo tanto entre estos dos grupos obtendríamos un 78,4 % del total de casos diagnosticados.

Los grupos de entre 50-59 años y 80 o más años presentan un número de casos diagnosticados similares, con 1.562 casos (11,2%) y 1313 (9,4%) respectivamente.

Por último reseñar que los grupos por debajo de 49 años son los que menos casos presentan, siendo el grupo de 20 a 29 años el que menos casos contiene (3 casos; 0,02%)

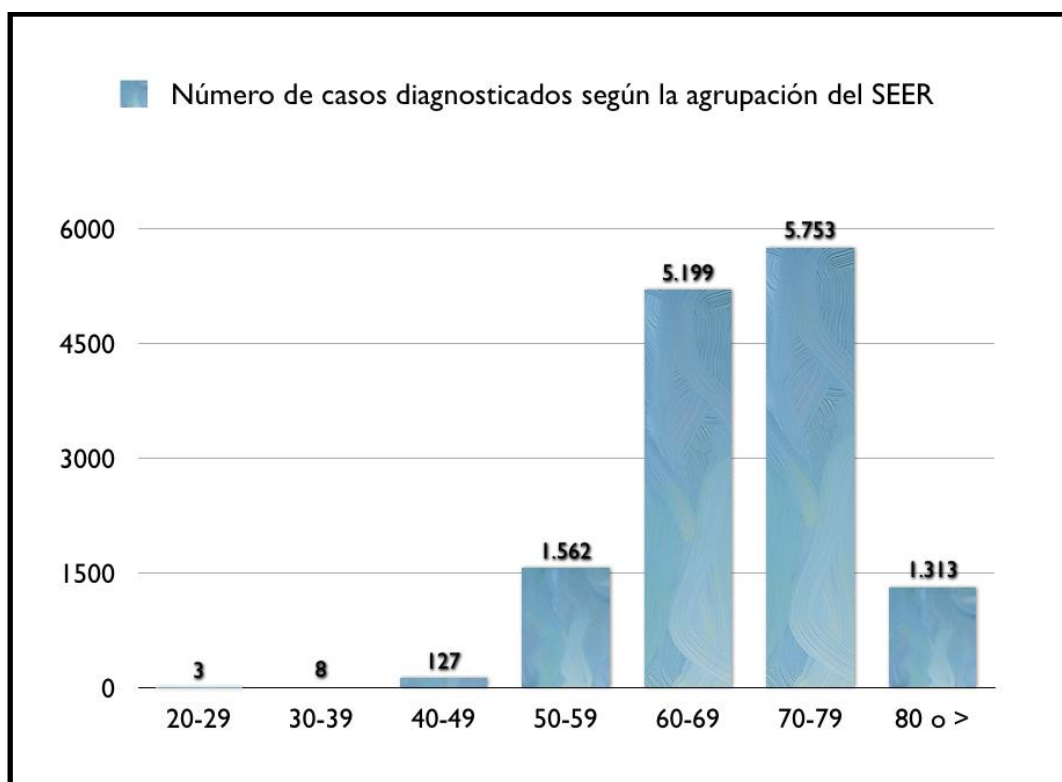


Figura 16. Número de casos diagnosticados por decenios (según agrupación del SEER)

Edad agrupada en quinquenios Destacamos, por su número de casos, los quinquenios que agrupan las edades entre los 60 y los 79 años suponiendo el 78,4% del total de los casos. Destacan los quinquenios de 70 a 74 años y de 65 a 69 años con 3278 y 2973 casos respectivamente, lo que supone un 44,8% del total de casos (Tabla 15 y Fig. 15).

Tabla 15. Porcentaje de casos diagnosticados por quinquenios

| Grupos de edad | Porcentaje |
|----------------|------------|
| 25-29 años     | 0,021      |
| 30-34 años     | 0,028      |
| 35-39 años     | 0,028      |
| 40-44 años     | 0,1        |
| 45-49 años     | 0,8        |
| 50-54 años     | 3,4        |
| 55-59 años     | 7,8        |
| 60-64 años     | 15,9       |
| 65-69 años     | 21,3       |
| 70-74 años     | 23,5       |
| 75-79 años     | 17,7       |
| 80 o más años  | 9,4        |

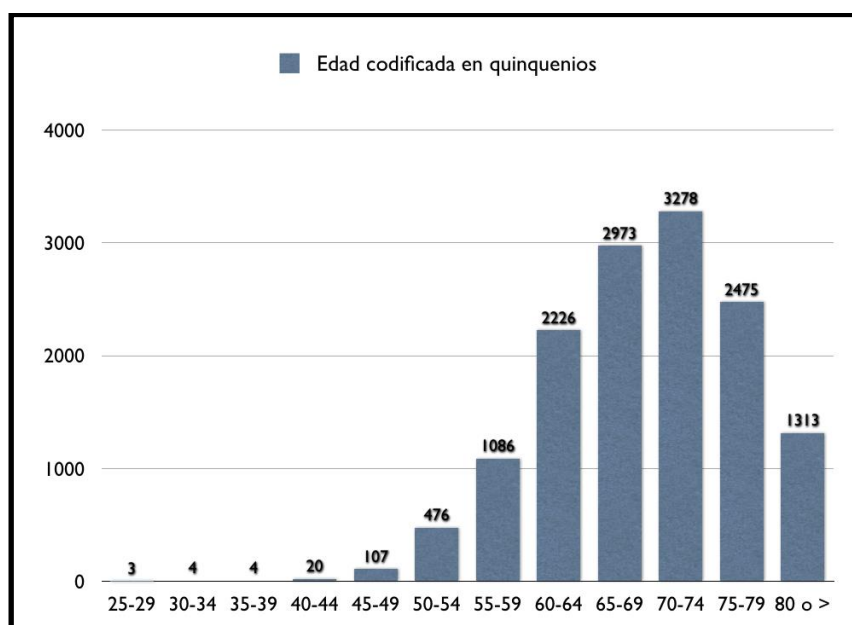


Figura 17. Número de casos diagnosticados por quinquenios

### Edad agrupada en decenios

Destacamos el decenio que engloba desde los 65 a los 74 años. Este decenio presenta 6351 casos siendo estos el 44,8 % del total.

Tabla 16. Porcentaje de casos diagnosticados por decenios

| Grupos de edad | Porcentaje |
|----------------|------------|
| 25-34 años     | 0,1        |
| 35-44 años     | 0,2        |
| 45-54 años     | 4,2        |
| 55-64 años     | 23,7       |
| 65-74 años     | 44,8       |
| 75 o más años  | 27,1       |

Junto con los decenios de 55-64 años y 75 o más años (23,7% y 27,1% respectivamente) suponen el 95,6% del total de tumores (Tabla 16 y Fig. 18)

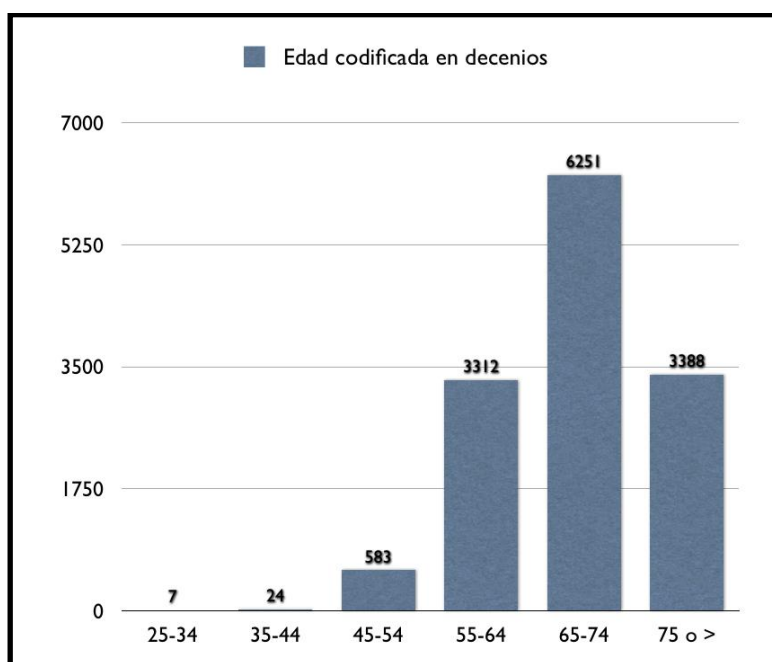


Figura 18. Número de casos diagnosticados por decenios

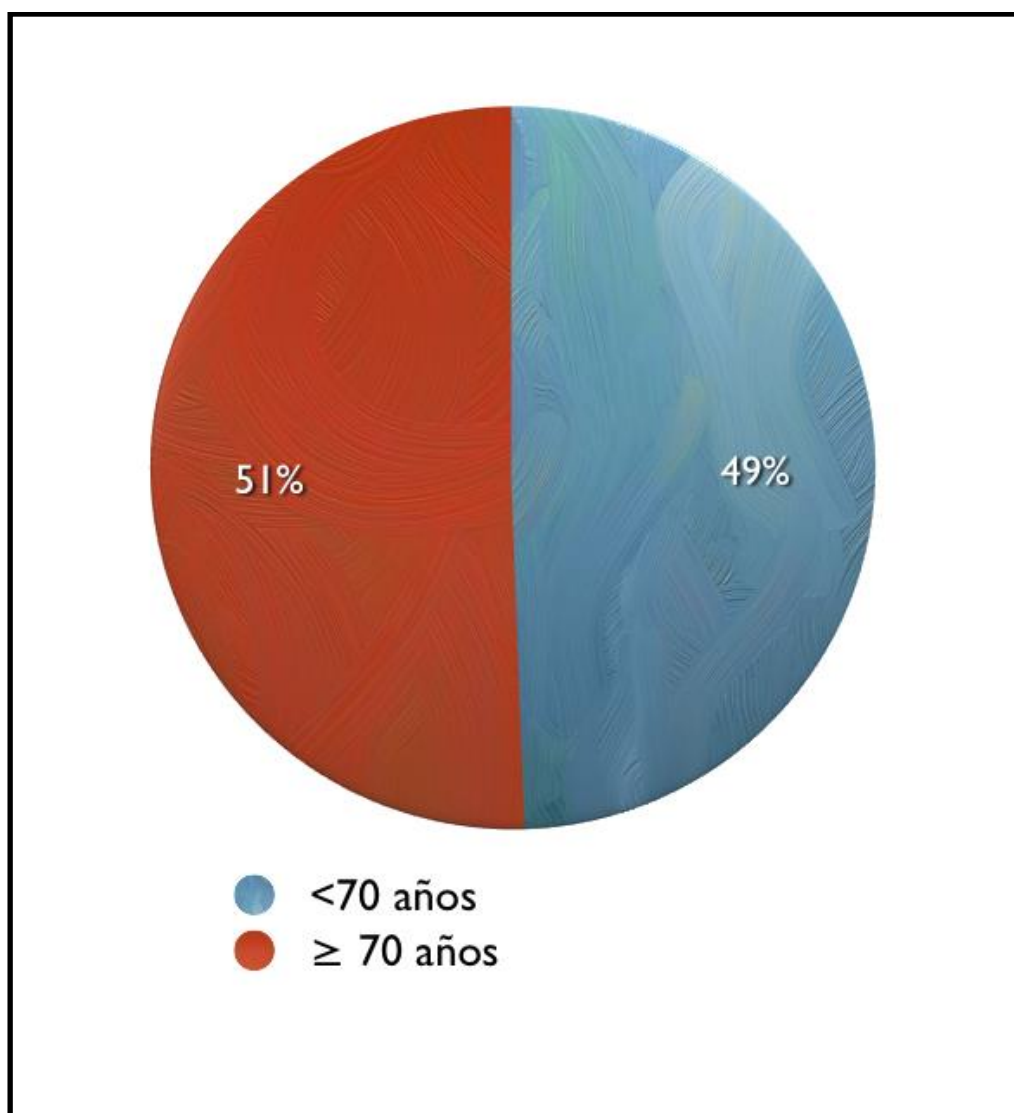


Figura 19. Porcentaje de casos en <70 y ≥ 70 años

### Edad <70 y ≥ 70 años

En cuanto a la distribución en relación con la edad media de la población observamos un número de casos similar entre ambos grupos aunque discretamente mayor en el grupo ≥ 70 años (Fig. 19).

## CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

### HISTOLOGÍA AGRUPADA

Debido a la gran diferencia de casos entre un tipo histológico (adenocarcinoma) y el resto, decidimos agrupar los demás tumores con la finalidad de compararnos con el resto de series publicadas.

El adenocarcinoma representa el 97,2 % de los tumores prostáticos, otros carcinomas el 2% y los tumores sin confirmación histológica el 0,8% del total (Tabla 17 y Fig. 20).

Tabla 17. Número de casos por tipo histológico

| Clasificación histológica          | Frecuencia |
|------------------------------------|------------|
| Adenocarcinoma                     | 13577      |
| Otros carcinomas                   | 273        |
| Tumor sin confirmación histológica | 115        |
| TOTAL                              | 13965      |

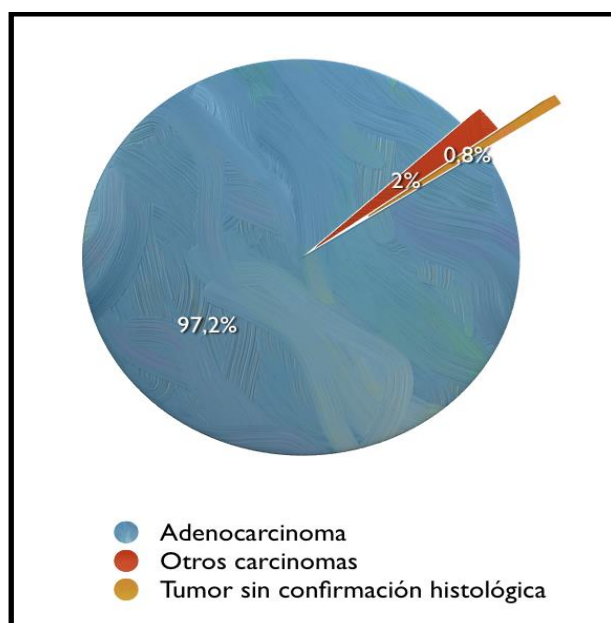


Figura 20. Porcentaje de casos por tipo histológico



## EXTENSIÓN TUMORAL

Nuestra serie, una vez establecida la codificación por grados en relación con los criterios de la CIE-O-3, presenta la mayoría de los casos en el grupo “Localizado” con 11.170 casos (80%), seguido de los grupos “Diseminado” y “Regional” con 1.304 (9,3%) y 1.010 (7,23%) respectivamente. La extensión desconocida al diagnóstico supone el 3,4% del total (Figura 21 y 22).

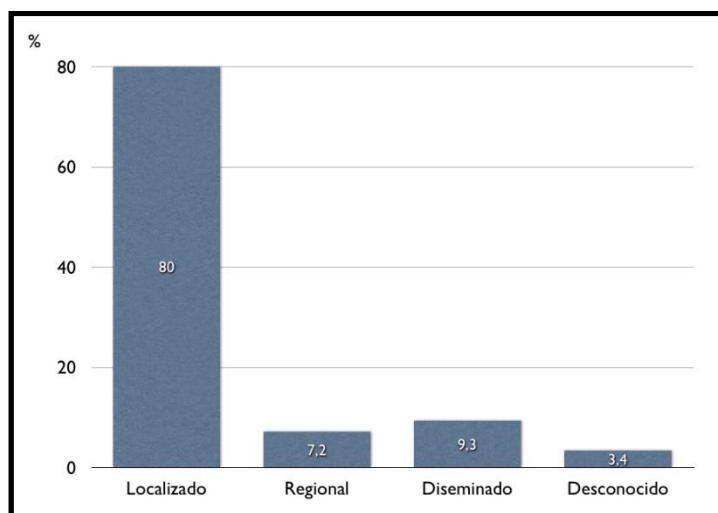


Figura 21. Porcentaje de casos en función de la extensión tumoral

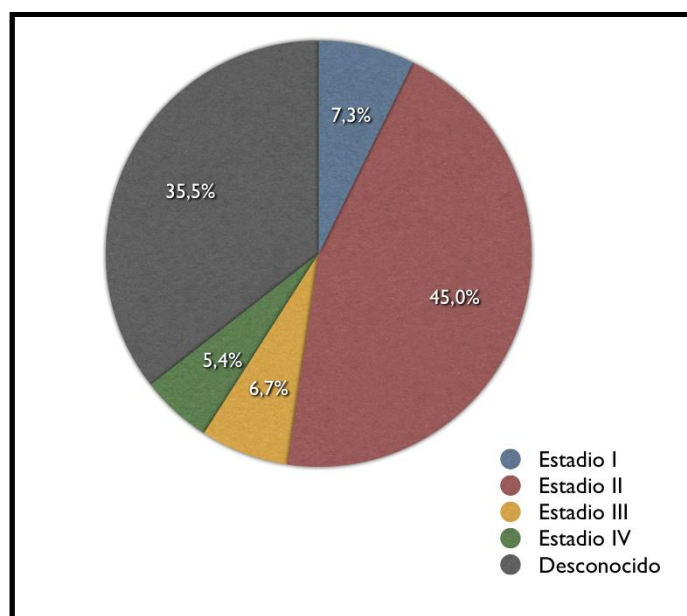


Figura 22. Porcentaje de casos en relación con el estadio tumoral

El estadio más frecuente fue el II seguido del desconocido.

## CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO

### DIAGNÓSTICO

El método que dio el diagnóstico en mayor número de pacientes fue la histología, con un total de 12.541 casos (89,8% de total), seguido diagnóstico histológico en otro centro con 868 casos (6,2%). El resto de técnicas solo realizan el 4% de los diagnósticos (Tabla 18 y Fig. 23).

Tabla 18. Porcentaje de la técnicas diagnósticas empleadas

| Diagnóstico                                     | Porcentaje |
|---|------------|
| No aplicable                                    | 0,2        |
| Clínica solamente                               | 0,1        |
| Investigaciones clínicas                        | 3,2        |
| Cirugía exploratoria o autopsia sin histología  | 0,02       |
| Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas | 0,2        |
| Citología o hematología                         | 0,1        |
| Diagnóstico histológico en otro centro          | 6,2        |
| Histología                                      | 89,8       |
| Autopsia  | 0,1        |
| Desconocido                                     | 0,015      |
| Total   | 100,0      |

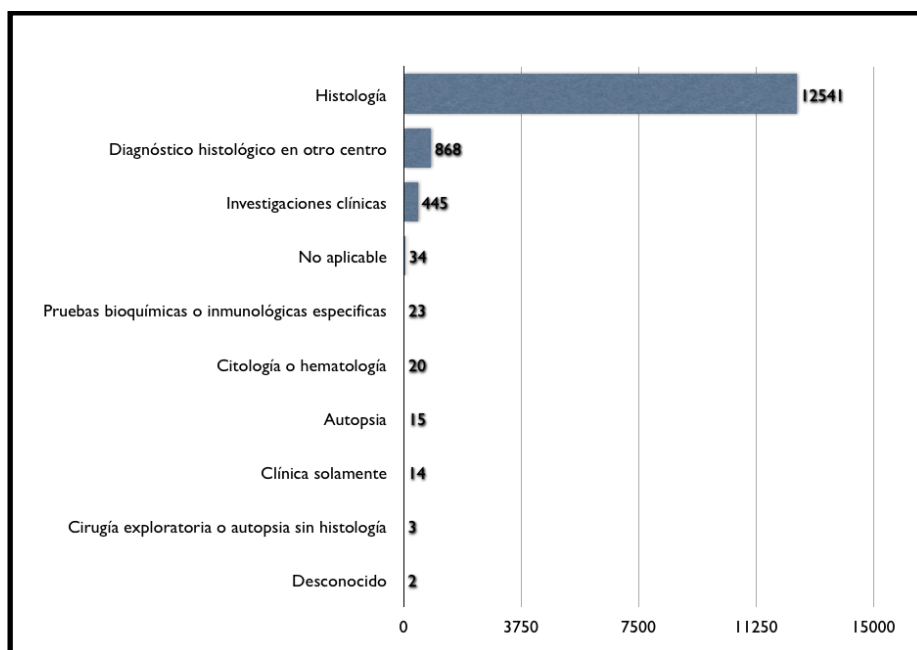


Figura 23. Número de pacientes diagnosticados en función de la técnica empleada

## TRATAMIENTO

## SECUENCIAS DE TRATAMIENTO

De las secuencias de tratamiento más relevantes son la cirugía como monoterapia (31,7%), la hormonoterapia (19,7%), la radioterapia aislada (15,2%) y asociada a hormonoterapia (10,8%) (Tabla 19).

Tabla 19. Secuencias de tratamiento

| Tratamientos                              | Frecuencia | Porcentaje |
|---|------------|------------|
| Sin tratamiento                           | 859        | 6,2        |
| Cirugía                                   | 4432       | 31,7       |
| Radioterapia                              | 2129       | 15,2       |
| Transplantes progenitores hematopoyéticos | 1          | 0,007      |
| Quimioterapia                             | 54         | 0,4        |
| Hormonoterapia                            | 2747       | 19,7       |
| Inmunoterapia                             | 11         | 0,1        |
| Paliativo                                 | 292        | 2,1        |
| Otras terapias                            | 58         | 0,4        |
| Desconocido o sin información             | 79         | 0,6        |
| Hormonoterapia + radioterapia             | 1505       | 10,8       |
| Cirugía + cirugía                         | 9          | 0,1        |
| Cirugía + radioterapia                    | 374        | 2,7        |
| Inmunoterapia + radioterapia              | 6          | 0,04       |
| Cirugía + quimioterapia                   | 108        | 0,8        |
| Hormonoterapia + cirugía                  | 214        | 1,5        |
| Hormonoterapia + quimioterapia            | 85         | 0,6        |
| Cirugía + paliativos                      | 3          | 0,02       |
| Cirugía + hormonoterapia                  | 260        | 1,9        |
| Radioterapia + hormonoterapia             | 385        | 2,8        |
| Cirugía + inmunoterapia                   | 4          | 0,03       |

| Tratamientos                                   | Frecuencia | Porcentaje |
|--|------------|------------|
| Radioterapia + paliativos                      | 5          | 0,035      |
| Hormonoterapia + paliativos                    | 99         | 0,7        |
| Quimioterapia + radioterapia                   | 27         | 0,2        |
| Hormonoterapia + otros tratamientos            | 21         | 0,2        |
| Radioterapia + desconocido                     | 5          | 0,035      |
| Cirugía + quimioterapia + radioterapia         | 24         | 0,2        |
| Cirugía + radioterapia + cirugía               | 2          | 0,015      |
| Hormonoterapia + cirugía + radioterapia        | 29         | 0,2        |
| Hormonoterapia + cirugía + quimioterapia       | 11         | 0,1        |
| Hormonoterapia + radioterapia + hormonoterapia | 36         | 0,3        |
| Hormonoterapia + quimioterapia + radioterapia  | 20         | 0,1        |
| Cirugía + radioterapia + hormonoterapia        | 68         | 0,5        |
| Quimioterapia + radioterapia + cirugía         | 3          | 0,02       |
| Total  | 13.965     | 100,0      |

Debido a la gran dispersión en los tratamientos empleados consideramos necesario agruparlos según lo descrito en la tabla 20:

Segregación y frecuencias de los grupos anteriormente comentados (tablas 21-24).

Tabla 20. Tratamientos agrupados

| Tratamientos   | Frecuencia |
|--|------------|
| Sin tratamiento/desconocido                                  | 938        |
| Cirugía como único tratamiento                               | 4441       |
| Radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia | 2167       |
| Quimioterapia  | 54         |
| Hormonoterapia   | 2747       |
| Paliativos   | 399        |
| Otras terapias   | 70         |
| Hormonoterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos  | 2052       |
| Cirugía asociada a otros tratamientos                        | 390        |
| Total  | 13965      |

Tabla 21. Segregación de los tratamientos agrupados referidos en la tabla 20.

| HORMONOTERAPIA ASOCIADA A OTROS TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS | FRECUENCIAS |
|---|-------------|
| Hormonoterapia + radioterapia                               | 1926        |
| Hormonoterapia + quimioterapia                              | 85          |
| Hormonoterapia + otras terapias                             | 21          |
| Hormonoterapia + quimioterapia + radioterapia               | 20          |
| Total   | 2052        |

Tabla 22. Segregación de los tratamientos agrupados referidos en la tabla 20.

| CIRUGÍA ASOCIADA A OTROS TRATAMIENTOS    | FRECUENCIAS |
|--|-------------|
| Cirugía + radioterapia                   | 376         |
| Cirugía + quimioterapia                  | 108         |
| Cirugía + hormonoterapia                 | 474         |
| Cirugía + quimioterapia + radioterapia   | 27          |
| Cirugía + hormonoterapia + radioterapia  | 97          |
| Cirugía + inmunoterapia                  | 4           |
| Cirugía + quimioterapia + hormonoterapia | 11          |
| Total                                    | 1097        |

Tabla 23. Segregación de los tratamientos agrupados referidos en la tabla 20.

| RADIOTERAPIA SOLA O ASOCIADA A OTROS TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS | FRECUENCIAS |
|--|-------------|
| Radioterapia   | 2134        |
| Radioterapia + quimioterapia                                     | 27          |
| Radioterapia + Inmunoterapia                                     | 6           |
| Total  | 2167        |

Tabla 24. Segregación de los tratamientos agrupados referidos en la tabla 20.

| TRATAMIENTOS PALIATIVOS  | FRECUENCIAS |
|--------------------------|-------------|
| Paliativos               | 292         |
| Cirugía paliativa        | 3           |
| Radioterapia paliativa   | 5           |
| Hormonoterapia paliativa | 99          |
| Total                    | 399         |

Observamos que la cirugía como único tratamiento es la opción más frecuentemente empleada (31,8%). Otras opciones frecuentemente empleadas fueron la hormonoterapia (19,7%), la radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia (15,5%) y la hormonoterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos (14,7%).

Cabe destacar que la quimioterapia aislada sólo se empleó en el 0,4% de los casos.

Por último comentar que un 2,9% de los pacientes recibieron tratamientos paliativos (Fig.24).





Figura 24. Tratamientos agrupados. Porcentaje.

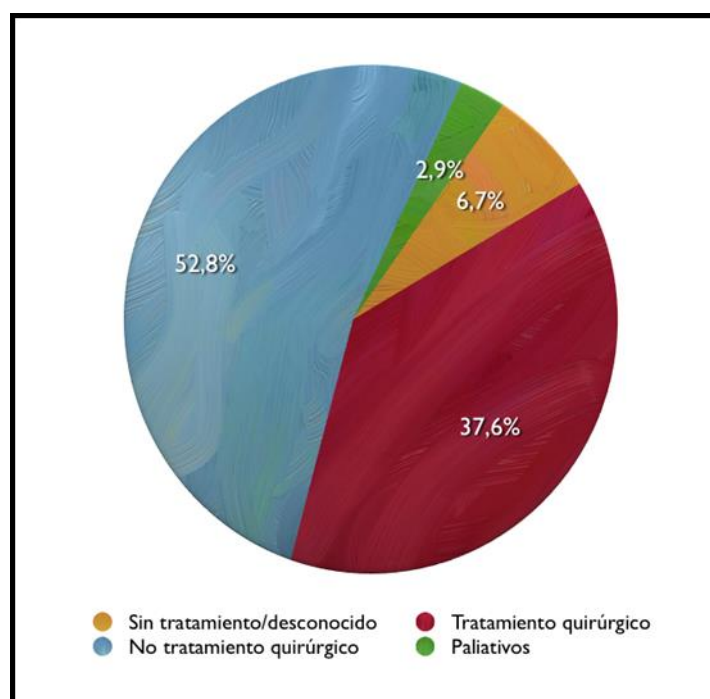


Figura 25. Porcentaje de pacientes según la agrupación tratamiento quirúrgico/no quirúrgico.

Si agrupamos en tratamiento quirúrgico o tratamiento no quirúrgico (Fig. 25) observamos que es más frecuente el grupo de pacientes que han recibido tratamiento no quirúrgico, con un 52,8% de los casos, frente a los que recibieron tratamiento quirúrgico, con un 37,6%.

### TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En la mayoría de casos no evidenciaron tumores primarios múltiples (91,6 % de los casos) (Tabla 25 y Fig 26).

Tabla 25. Frecuencia de tumores primarios múltiples

| <b>Tumores primarios múltiples</b> | <b>Frecuencia</b> |
|------------------------------------|-------------------|
| No                                 | 12785             |
| Si, verdadero                      | 837               |
| Segundo tumor clínico              | 226               |
| Dudoso                             | 4                 |
| Desconocido                        | 113               |
| Total                              | 13965             |

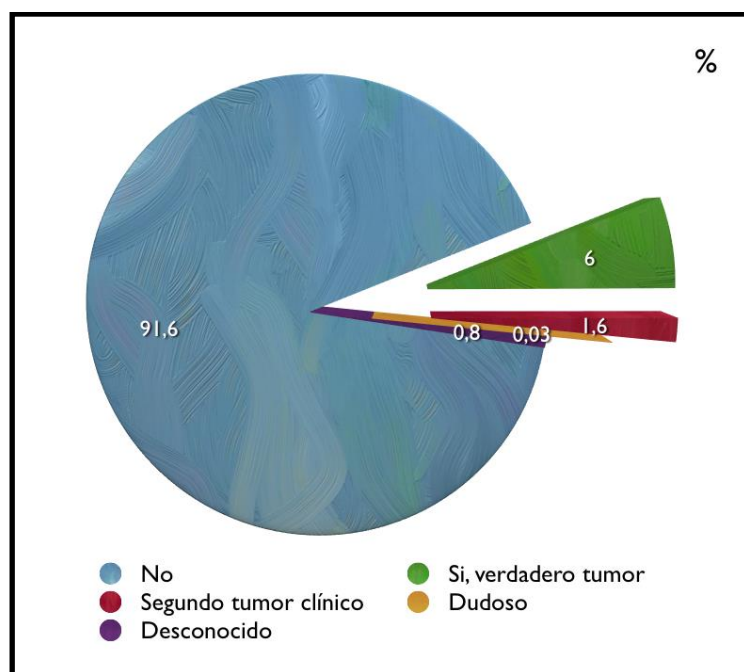


Figura 26. Porcentaje de tumores primarios múltiples.

## EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA

### EDAD EN DECENIOS Y TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS

El grupo histológico más frecuente para todos los grupos etarios fue el adenocarcinoma, representando por encima del 98% de los casos en todos los grupos salvo en el grupo de 75 años o más que supone el 94,2% de los casos (Fig. 27 y 28).

El mayor porcentaje de casos de adenocarcinoma se recogió en el grupo de 65-74 años con un 45,2% del total.

En cuanto a otros carcinomas y tumores sin confirmación histológica fueron más frecuentes en el grupo de 75 años o más con porcentaje de 45,4% y 81,7% respectivamente.

Las diferencias entre ambos grupos no son atribuibles al azar ( $p < 0,001$ ).

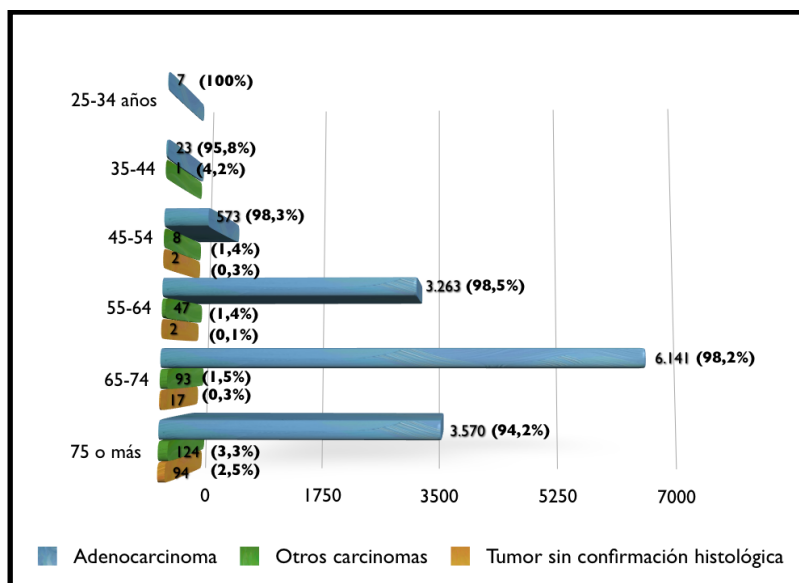


Figura 27. Grupo histológico y edad en decenios.

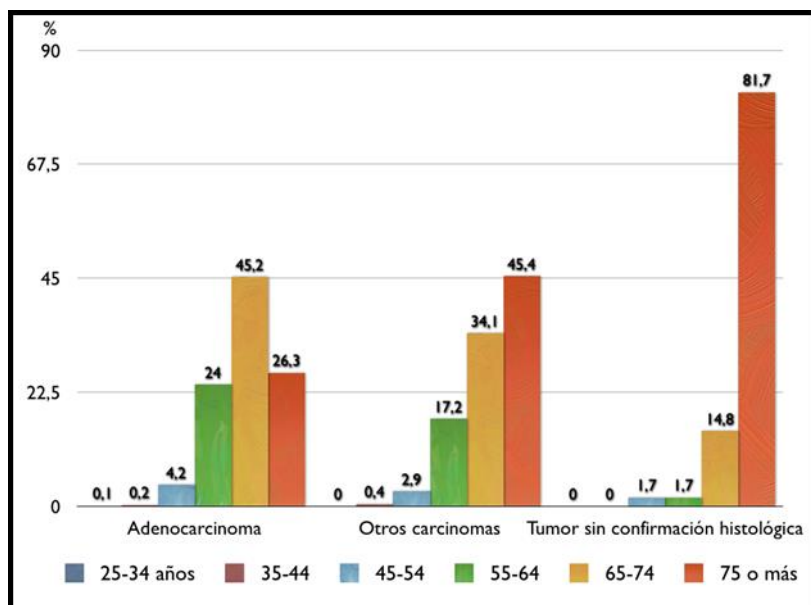


Figura 28. Edad en decenios e histologías agrupadas

### EDAD <70 Y ≥ 70 AÑOS Y TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS

La histología adenocarcinoma supone el 98,5% de los casos en el grupo de menos de 70 años y el 96% en el grupo de 70 años o superior (Fig. 29).

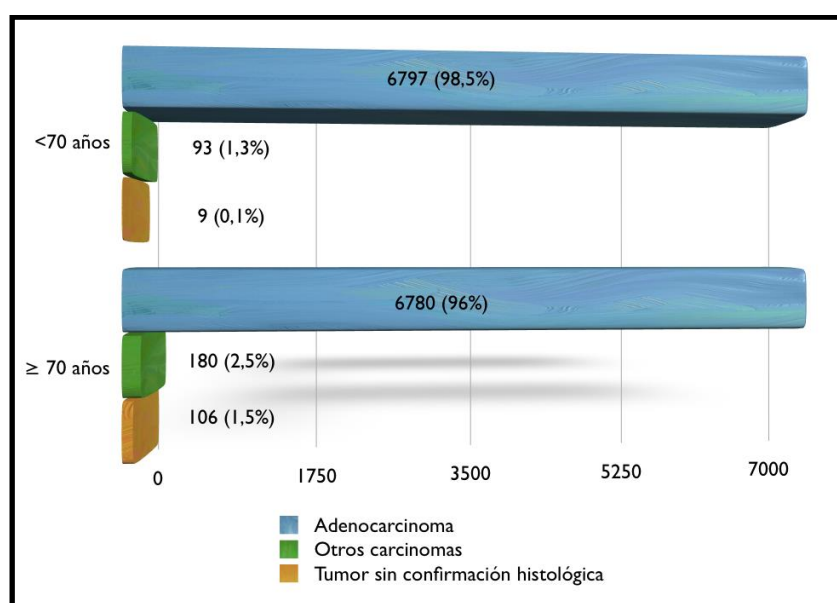


Figura 29. Edad agrupada e histología agrupada

Si lo analizamos por histologías (Fig. 30) apreciamos que la frecuencia histología adenocarcinoma es similar en menores y mayores de 70 años. En cuanto a otros carcinomas y tumores sin confirmación histológica son más frecuentes en el grupo de 70 años o más.

Estos valores no fueron debidos al azar ( $p < 0,001$ ).

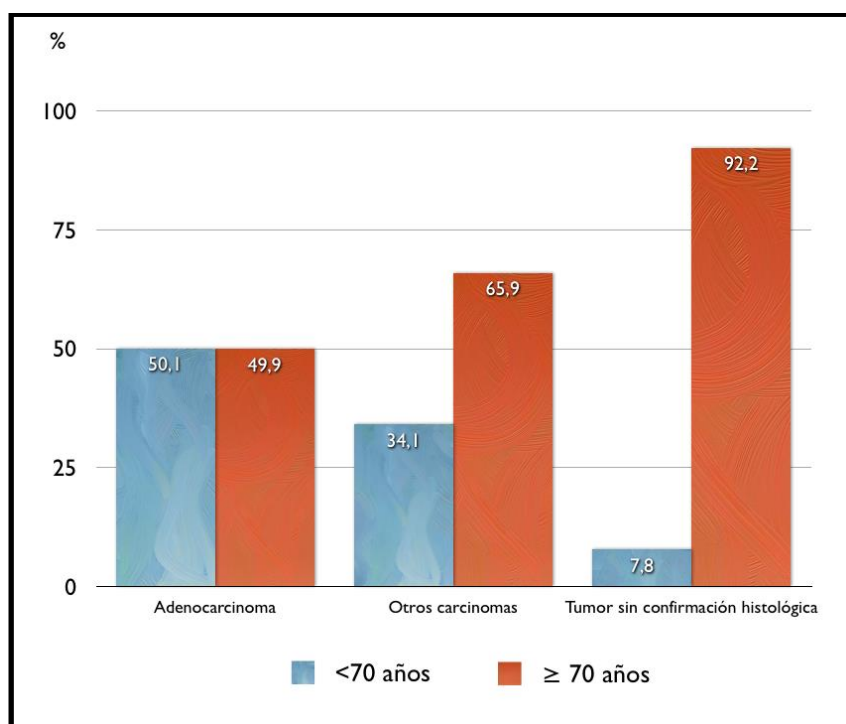


Figura 30. Porcentaje de grupos histológicos agrupados en edades agrupadas.

#### EDAD EN DECENIOS Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

La variable más frecuente independientemente del grupo de edad fue no presentar un segundo tumor primario (Fig 31).

Se aprecia un ascenso en relación con la edad tanto de los segundos tumores verdaderos como de los segundos tumores clínicos.

Llama la atención el elevado porcentaje (14,3) de tumores verdaderos en el grupo de 25-35 años y de segundo tumores clínicos en el grupo de 35-44 años (4,2). Esto lo ponemos en relación con el escaso número de pacientes en estos grupos etarios, 6 y 21 respectivamente, existiendo únicamente un caso de segundo tumor verdadero y segundo tumor clínico respectivamente.

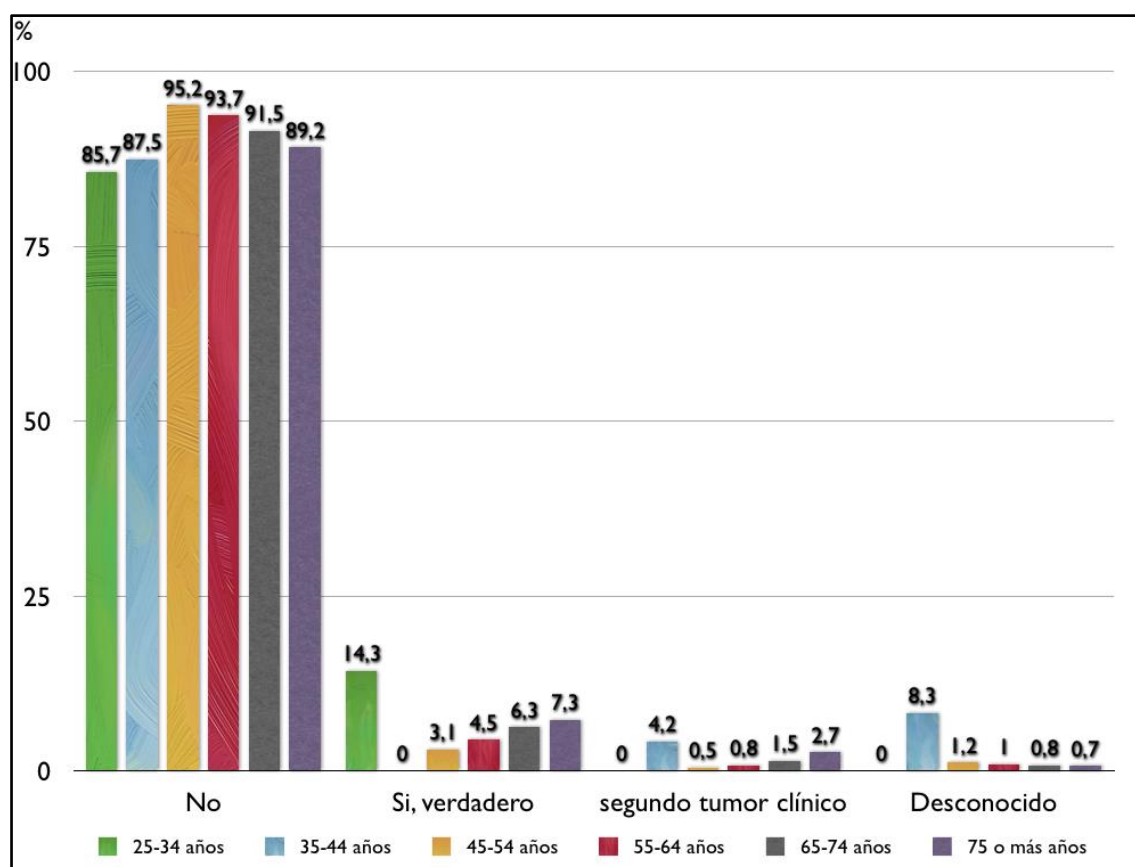


Figura 31. Edad en decenios y tumores primarios múltiples.

## EDAD &lt;70 Y ≥ 70 AÑOS Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

El análisis de datos arrojó que en el grupo de 70 años o más existió una mayor proporción de segundos tumores verdaderos (Fig. 32). También se objetivó un mayor porcentaje de segundos tumores clínicos (sin confirmación histológica), esto lo ponemos en relación con la limitación de esfuerzos diagnósticos en pacientes con edad avanzada.

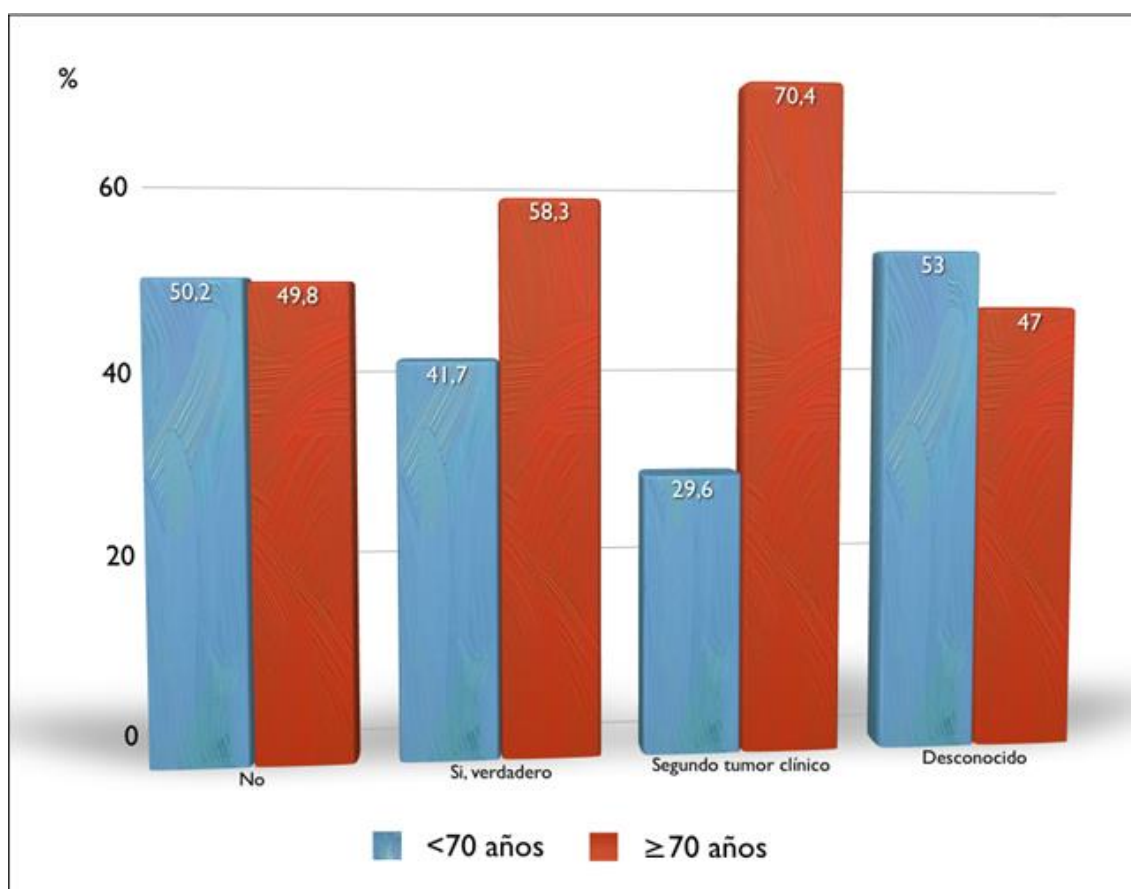


Figura 32. Tumores primarios múltiples y edad agrupada



### TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS Y EXTENSIÓN TUMORAL

Al comparar la histología tumoral con la extensión en el momento del diagnóstico obtuvimos los siguientes hallazgos (Fig. 33):

La presentación más frecuente del adenocarcinoma fue la localizada (80,7%) seguida de la diseminada (8,6%).

La presentación más frecuente de “otros carcinomas” fue la localizada (61,5%) seguida de la diseminada (28,3%).

En cuanto a la presentación más frecuente de los tumores sin confirmación histológica fue, a diferencia del resto de grupos, la diseminada con un 47% del total de los casos, seguida de los localizados con un 38,3%.

Estos valores fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

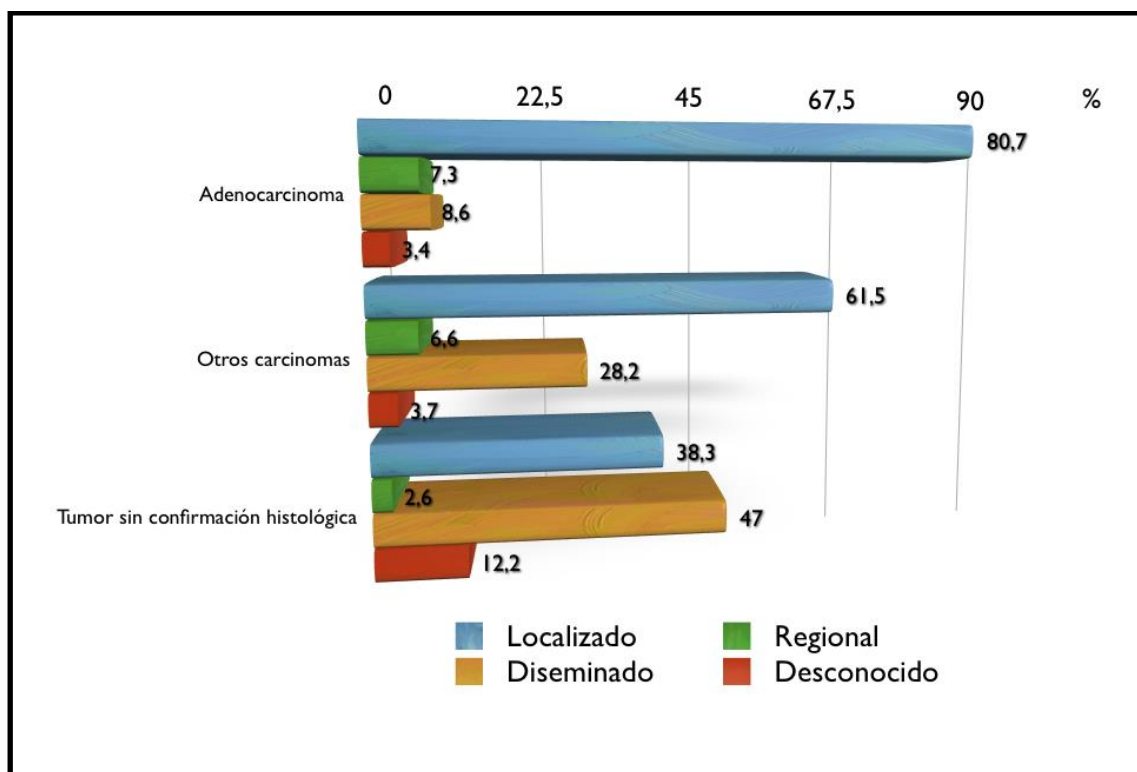


Figura 33. Tipos histológicos agrupados y extensión tumoral.

## TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS Y ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO

En el adenocarcinoma el estadio más frecuente al diagnóstico fue el estadio II con un 46% de los casos seguido del estadio desconocido con un 34,6%. El estadio IV se estableció al diagnóstico únicamente en un 5,1% de los casos (Fig. 34).

En el grupo “otros carcinomas” el estadio desconocido se presentó en el 64,5% de los casos al diagnóstico seguido del estadio II con un 14,3% de los casos.

En los tumores sin confirmación histológica la mayoría de los casos presentaron un estadio tumoral al diagnóstico desconocido (79,1%) seguidos del estadio IV (18,3%). En este grupo no se hizo ningún diagnóstico en estadio I.

Estos valores fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

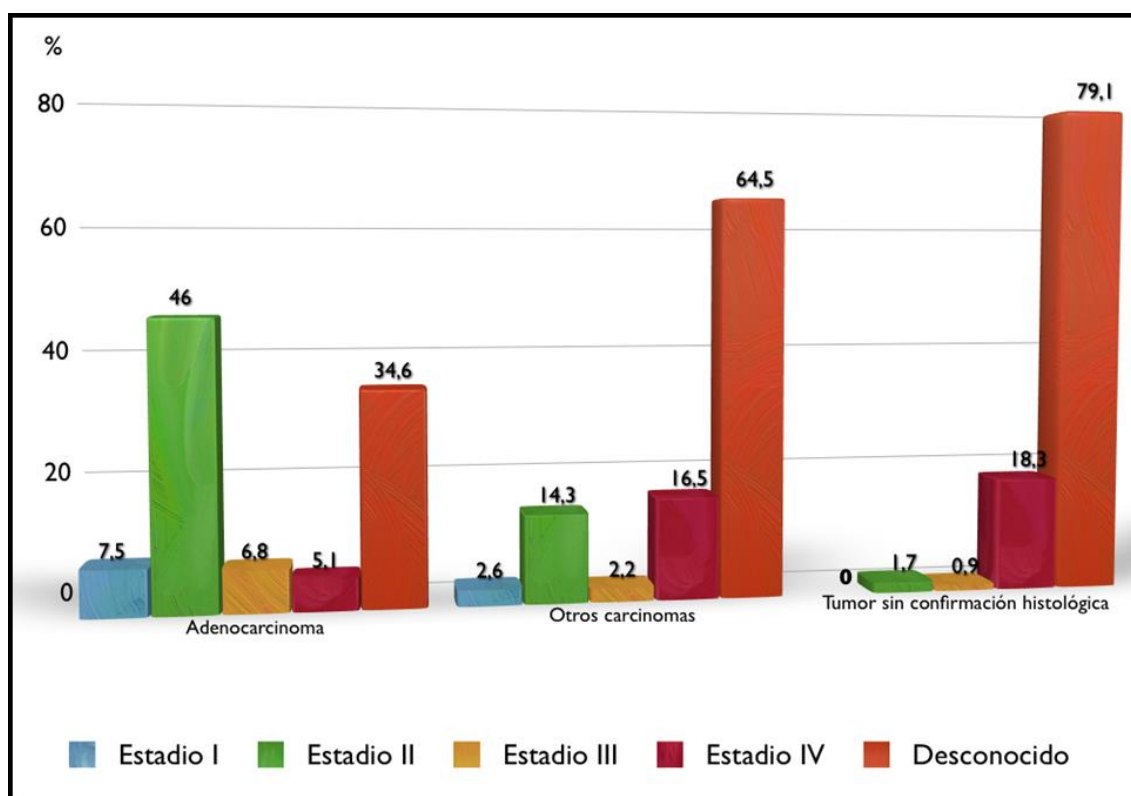


Figura 34. Tipos histológicos agrupados y estadio tumoral al diagnóstico.

## TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Tanto en el grupo “adenocarcinoma” como “otros carcinomas” y “desconocido” la ausencia de un segundo tumor primario fue lo más frecuente (91,7%, 85% y 91,6% respectivamente) (Fig. 35).

La existencia de un segundo tumor primario verdadero o de un segundo tumor clínico fue más elevada en cuanto a porcentaje en el grupo de “otros carcinomas” (9,5% y 2,9% respectivamente).

Las diferencias entre los grupos no son atribuibles al azar ( $p < 0,001$ ).

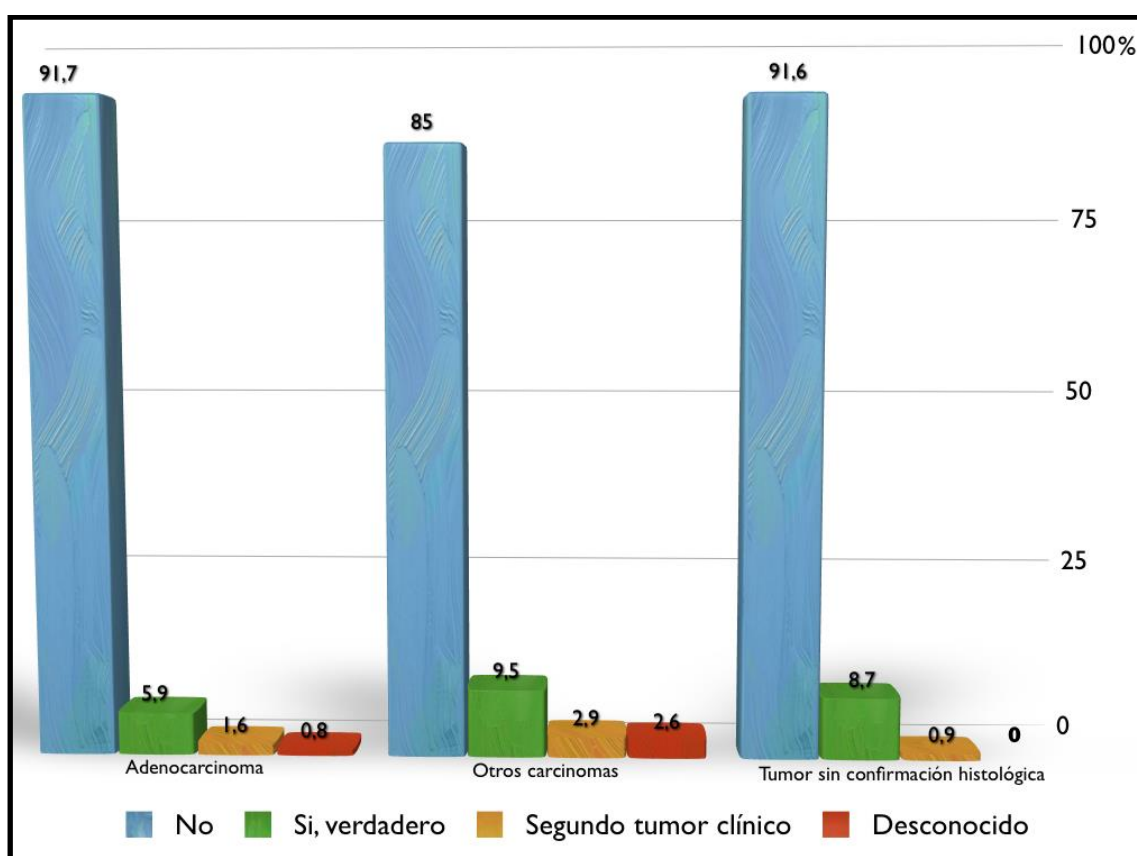


Figura 35. Tipos histológicos agrupados y tumores primarios múltiples.

### TIPOS HISTOLÓGICOS AGRUPADOS Y TRATAMIENTO AGRUPADO

El método de tratamiento empleado más frecuentemente en el adenocarcinoma fue la cirugía como único tratamiento (32,2%) seguido de la hormonoterapia (19,4%) (Fig. 36).

En “otros carcinomas” la hormonoterapia fue la técnica más utilizada, alcanzando un 21,2% de los casos, seguida de la cirugía como único tratamiento (20,9%).

En cuanto a los tumores sin confirmación histológica se observa que el empleo de la hormonoterapia asciende, alcanzando un 47,8% de los casos. Se observa un importante aumento del uso de cuidados paliativos, siendo empleados en un 33% de los casos, frente al 11,4% en otros carcinomas y tan solo al 2,4% en los casos de adenocarcinoma. En este grupo no se empleó la cirugía aislada o asociada a otras técnicas, la quimioterapia ni la hormonoterapia asociadas a otros tratamientos no quirúrgicos.

Estos valores fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

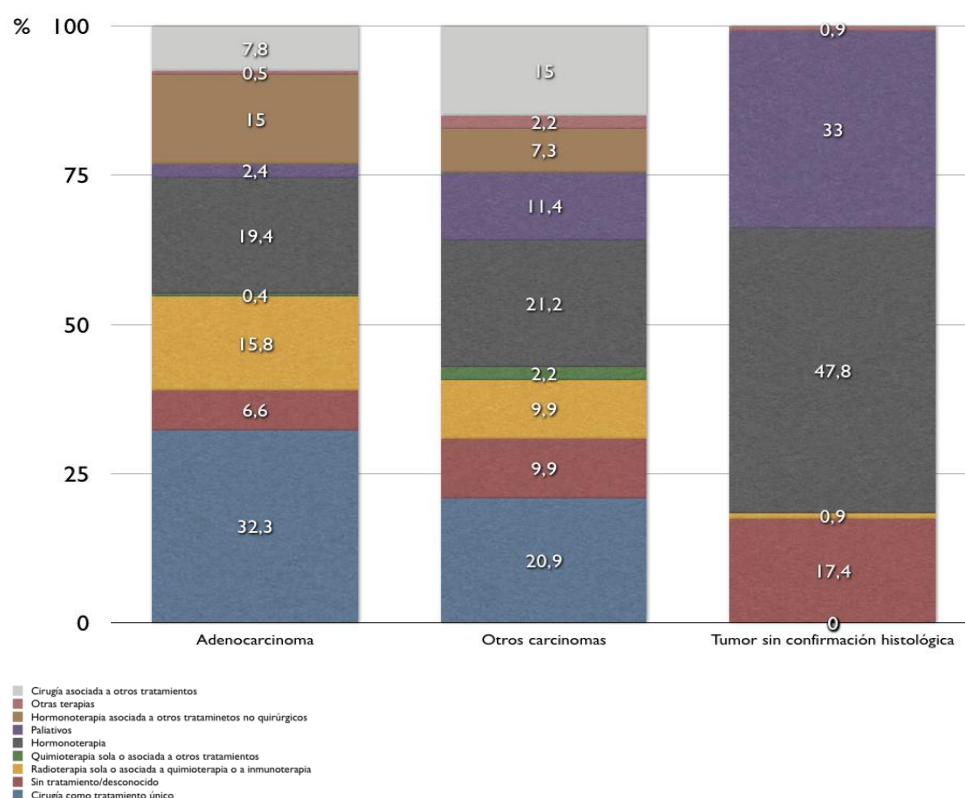


Figura 36. Tipos histológicos agrupados y tratamientos agrupados.

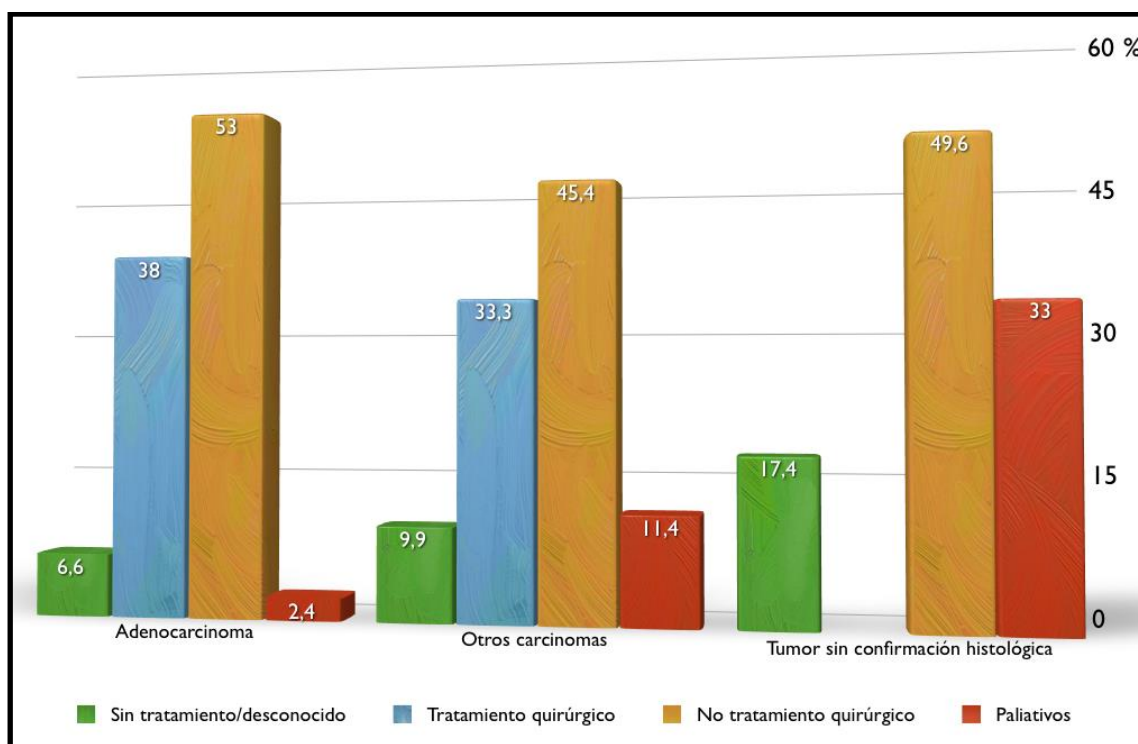


Figura 37 Grupos histológicos agrupados y tratamientos agrupados.

Tanto en el grupo de adenocarcinoma como en otros carcinomas el empleo de técnicas no quirúrgicas fue de elección (53% y 45,4% respectivamente). A estas opciones les siguieron el uso de técnicas quirúrgicas en un 38 y un 33% de los casos respectivamente.

En cuanto al grupo de tumores sin confirmación histológica se observa que las técnicas quirúrgicas no fueron empleadas. Los cuidados paliativos aumentaron respecto a los otros grupos siendo utilizados en un 33% de los casos (Fig. 37).

Las diferencias entre los grupos no son atribuibles al azar ( $p < 0,001$ ).

## EXTENSIÓN TUMORAL Y EDAD AGRUPADA EN DECENIOS

El tipo localizado fue el más frecuente en todos los grupos etarios.

En el grupo de 25-34 años el porcentaje de tumores localizados desciende en relación al resto de grupos a un 57,1%, a expensas de un crecimiento de los tumores diseminados que alcanza un 42,9% de los casos. Hay que tener en cuenta que en este grupo únicamente hubo 7 pacientes, 4 localizados y 3 diseminados.

No se diagnosticaron tumores con extensión regional en el grupo de 24-34 años ni con extensión desconocida en los grupos de 24-34 años y de 35-44 años (Fig. 38).

Estas diferencias no son atribuibles al azar ( $p < 0,001$ ).

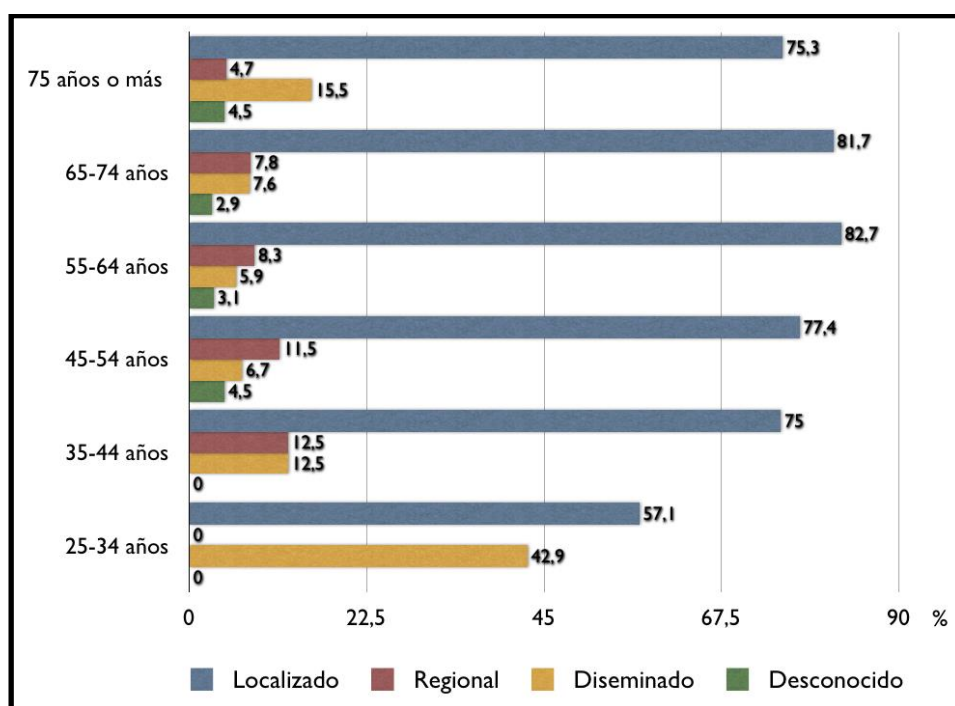


Figura 38. Extensión tumoral y edad agrupada en decenios.

## EXTENSIÓN TUMORAL Y EDAD &lt;70 Y ≥ 70 AÑOS

El estadio localizado fue el más frecuente en ambos grupos.

En el grupo de menores de 70 años es más frecuente la extensión regional que la diseminada mientras que en el grupo de igual o superior a 70 años se invierten estas proporciones.

La extensión desconocida es la menos frecuente en ambos grupos (Figs. 39 y 40).

Estas diferencias no fueron debidas al azar ( $p < 0,001$ ).

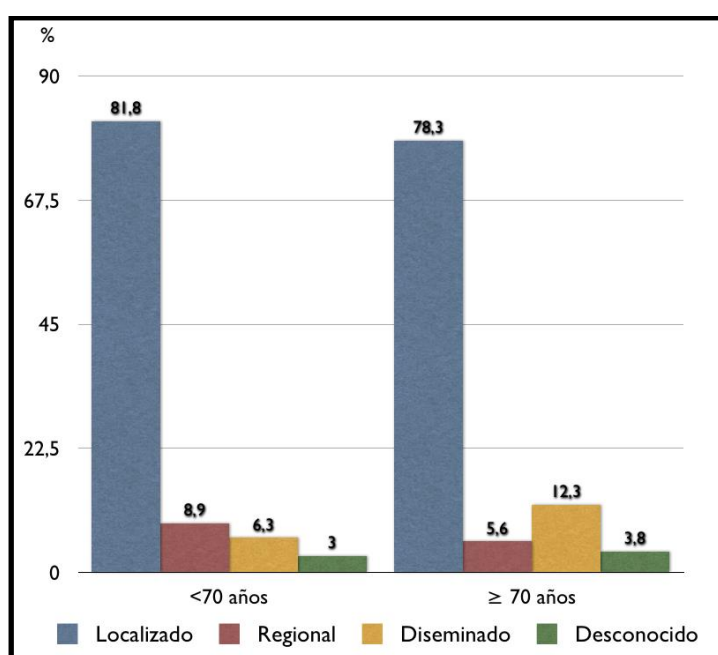


Figura 39. Extensión tumoral en menores de 70 años y en pacientes con 70 años o más

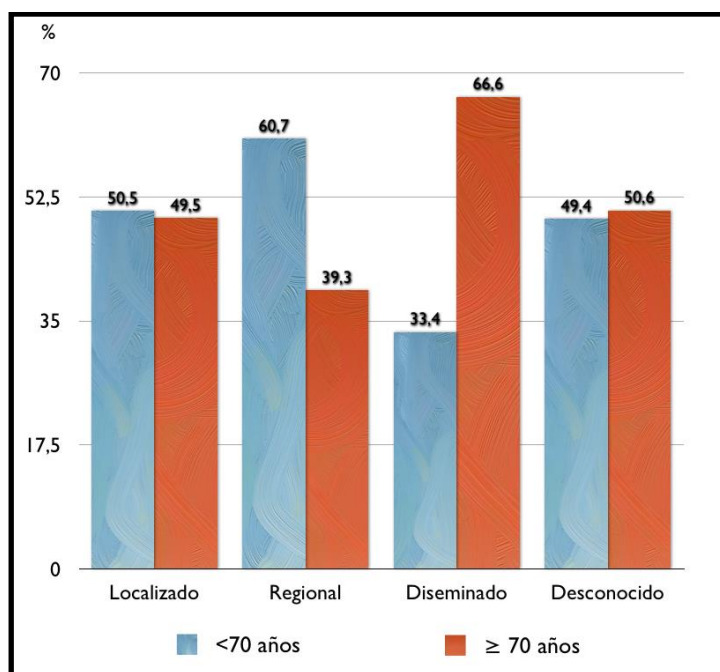


Figura 40. Extensión tumoral y edad <70 y ≥ 70 años

### EXTENSIÓN TUMORAL Y ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO

En el estadio tumoral I y II la extensión más frecuente fue la localizada (93,3% en ambos casos). El resto de grupos de extensión fueron muy poco frecuentes.

En el estadio tumoral III la extensión más frecuente fue la regional (60,5%) seguida de la localizada (39,1%).

En el estadio IV, la extensión tumoral más frecuente fue la diseminada (86,4%) seguida de la regional (11,1%).

Por lo tanto cuando progresamos en el estadio son más frecuentes las extensiones diseminadas y menos frecuentes las localizadas.

En cuanto al grupo de desconocidos la extensión regional fue la más frecuente (71,2%).

Así pues observamos que el estadio I y II corresponden al localizado, el estadio III al regional y el estadio IV al diseminado (Fig. 41).

Estos valores fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).



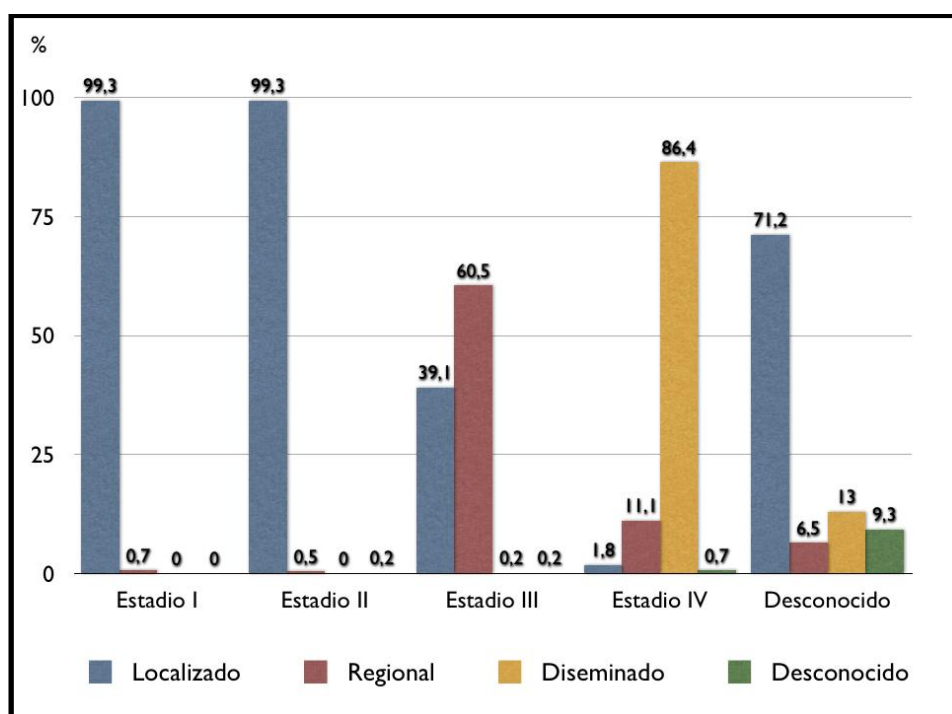


Figura 41. Extensión y estadio tumoral al diagnóstico

## EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO

La opción terapéutica más utilizada tanto en el grupo de extensión localizada como en el de extensión regional fue la cirugía como único tratamiento.

En el grupo de extensión localizada la segunda opción empleada fue la radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia, mientras que en la extensión regional lo fue la cirugía asociada a otros tratamientos. En este último grupo la radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia fue la quinta opción más utilizada.

En el grupo de extensión diseminada el empleo de la cirugía bajó únicamente a un 3,7% de los casos, siendo la hormonoterapia la técnica de elección en el 43,9% de los casos. Además en este grupo ascendió el uso de terapias paliativas hasta un 25,5%, respecto al 0,4% y 1,1% de los grupos de extensión localizada y regional.

En el grupo de extensión desconocida la opción más frecuente fue “sin tratamiento o desconocido” con un 45,1% de los casos (Fig. 42).

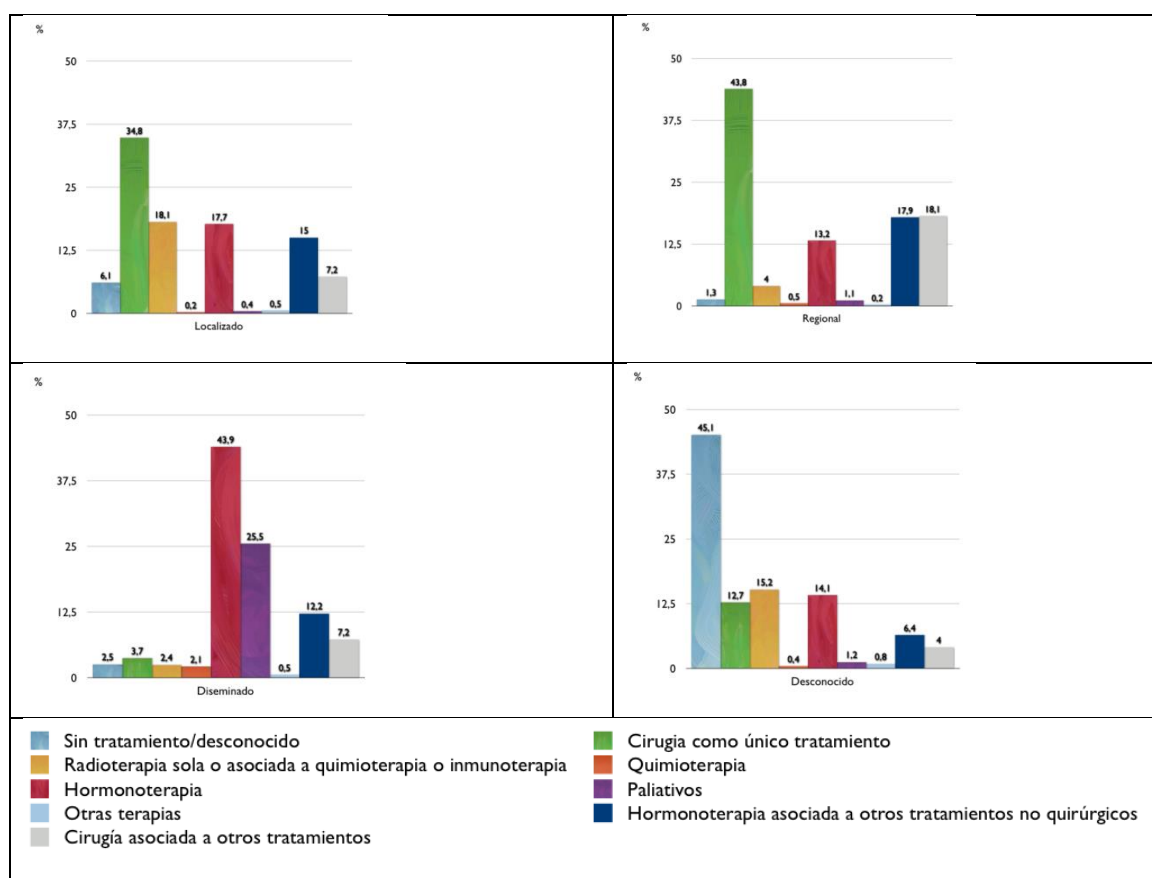


Figura 42. Extensión tumoral y tratamiento

Estas diferencias no fueron debidas al azar ( $p < 0,001$ ).

### EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO AGRUPADO

En el estadio localizado la opción terapéutica más empleada no incluía la cirugía (53,4%) seguida de la utilización de técnicas quirúrgicas (40,1%).

En el estadio regional apreciamos una inversión de esta tendencia, siendo las técnicas quirúrgicas las más empleadas (58,9%) seguidas de las no quirúrgicas (38,7%).

En el estadio diseminado la opción más utilizada fue “no tratamiento quirúrgico” (63,7%) seguida de los tratamientos paliativos (25,5%).

Los tratamientos paliativos fueron muy poco utilizados en los restantes grupos.

En cuanto al grupo de extensión desconocida destaca la opción “sin tratamiento/desconocido” (45,1%), poco frecuente en el resto de grupos, y la opción “no tratamiento quirúrgico” (38,3%) (Fig. 43).

Estos valores fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

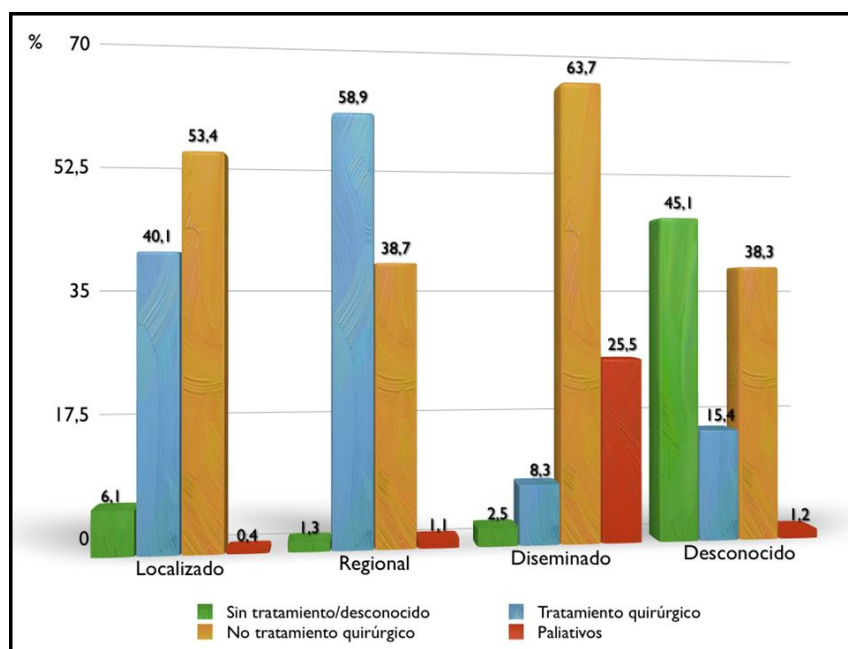


Figura 43. Extensión tumoral y tratamiento agrupado

## ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO Y EDAD AGRUPADA EN DECENIOS

En el decenio de 25 a 34 años el estadio más frecuente fue el III (57,1%) seguido del desconocido (28,6%). No hubo diagnósticos en estadio I o II.

En los decenios que abarcan las edades comprendidas entre los 35 y 74 años el estadio más frecuente fue el II. En estos decenios se observa un aumento progresivo del estadio desconocido.

En el grupo de 75 o más años se observa una progresión de esta tendencia, invirtiendo las proporciones, siendo el desconocido el estadio más frecuente (44,7%) seguido del estadio II (35,3%) (Fig. 44).

Estas diferencias no fueron debidas al azar ( $p < 0,001$ ).

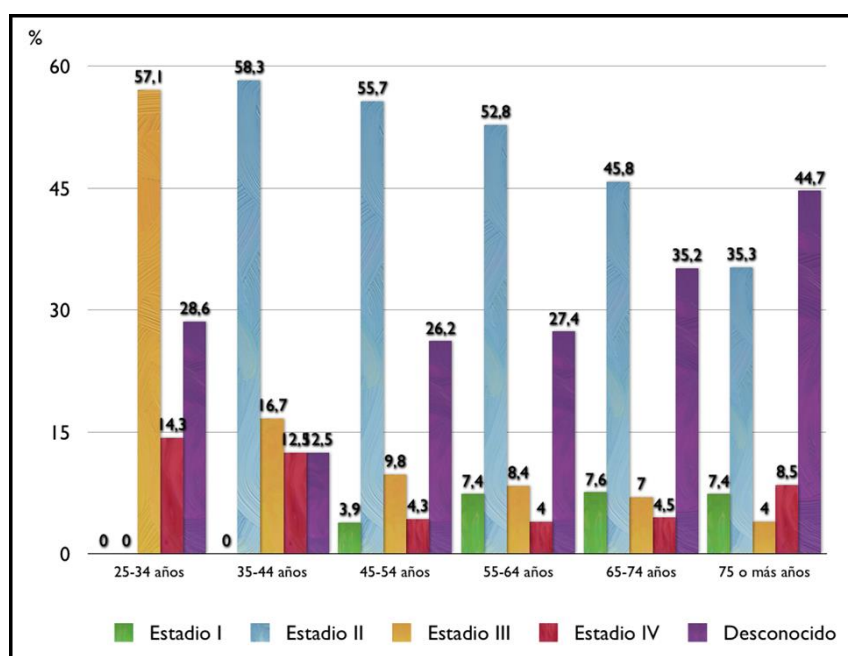


Figura 44. Estadio tumoral al diagnóstico y edad agrupada en decenios

---

ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO Y EDAD <70 Y ≥ 70 AÑOS

---

En el grupo de menores de 70 años el estadio más frecuente fue el II (51,3%) seguida del desconocido. En el grupo de 70 años o más estas proporciones se invierten siendo más frecuente el estadio desconocido (41,4%) seguido del II (38,9%).

El estadio III fue más frecuente en el grupo de menores de 70 años a diferencia del estadio IV que fue más frecuente en el grupo de 70 años o más (Figs. 45 y 46).

Estas diferencias no fueron debidas al azar ( $p < 0,001$ ).

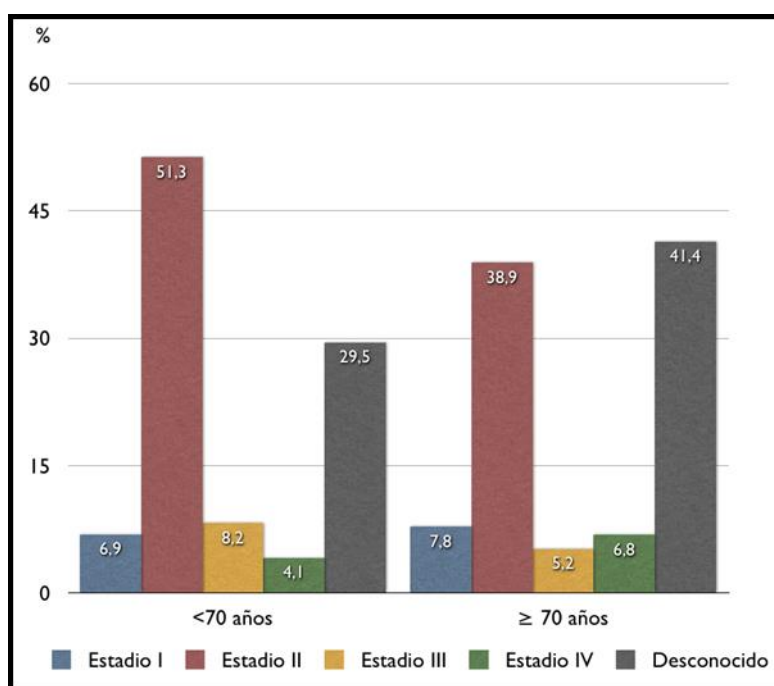


Figura 45. Estadio tumoral en menores de 70 años y en pacientes con 70 años o más

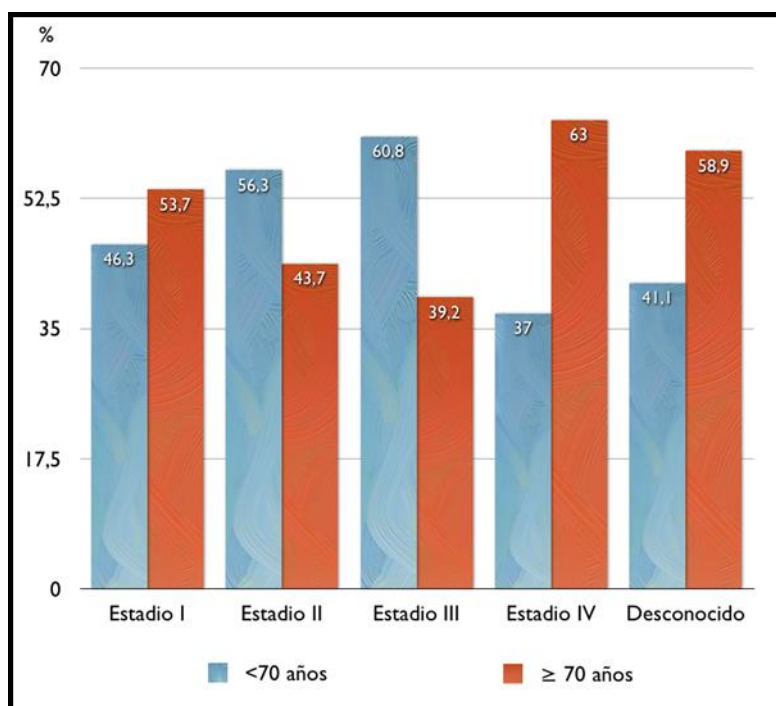


Figura 46. Estadio tumoral y edad <70 y ≥ 70 años

---

## ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO AGRUPADO

---

En los estadios I, II y III la cirugía como único tratamiento es la opción terapéutica más utilizada, aumentando en proporción conforme avanzamos en estos estadios.

La radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia es la segunda opción terapéutica utilizada en los estadios I y II, dejando paso a la hormonoterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos en el estadio III. De hecho, en el estadio III, la radioterapia pasa a ser, por frecuencia, la quinta opción utilizada.

En el estadio IV apreciamos un aumento del uso de la hormonoterapia y los tratamientos paliativos respecto a los otros grupos, ocupando el primer y segundo puesto en cuanto a frecuencia. Cabe destacar el aumento de frecuencia experimentado en los cuidados paliativos que asciende de un 0,2% (estadio I y II) y un 0,1% (estadio III) a un 19,5% en el estadio IV.

En cuanto al grupo de estadio tumoral desconocido al diagnóstico las opciones más empleadas fueron la hormonoterapia seguida de la cirugía como único tratamiento

(Fig. 47).

Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

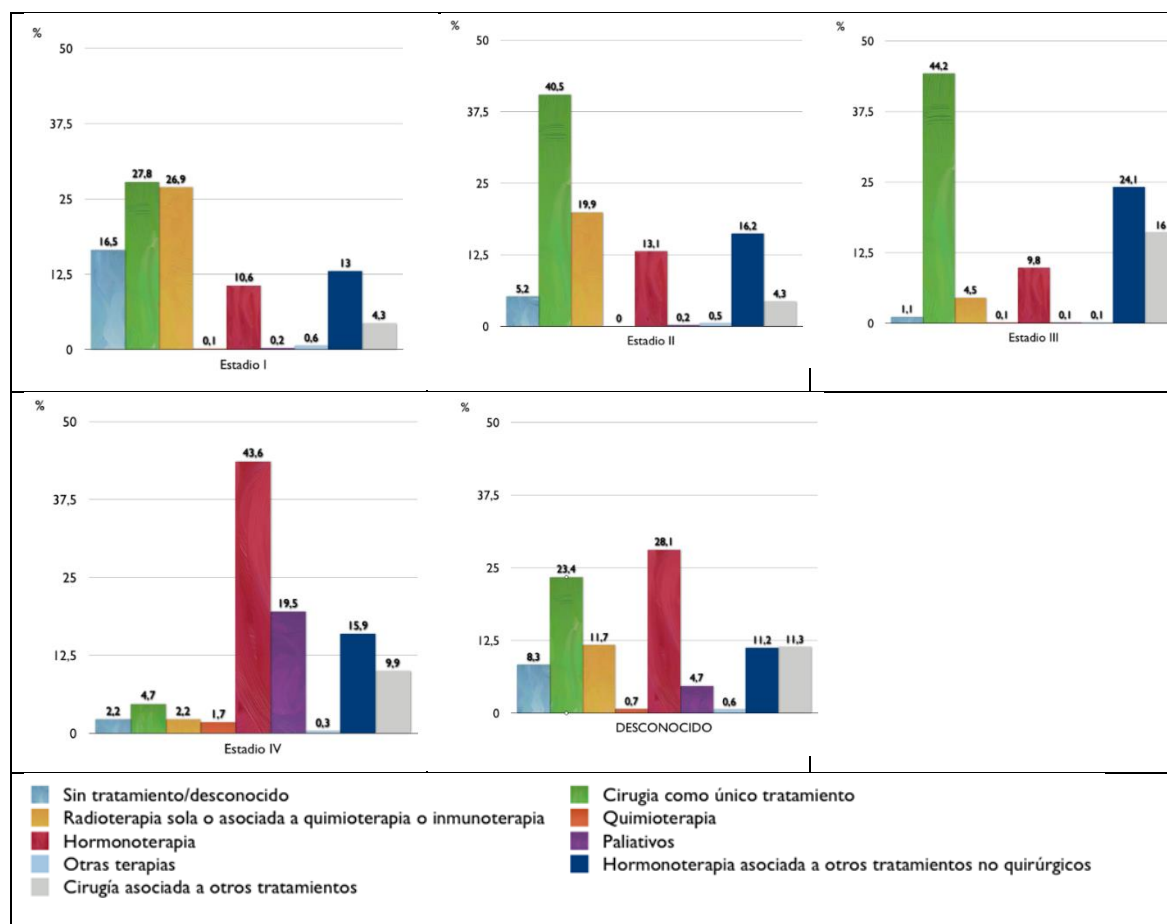


Figura 47. Estadio tumoral al diagnóstico y tratamiento



La utilización de técnicas no quirúrgicas fue la elección más frecuente en los estadios I,II, IV y desconocido.

En el estadio III el tratamiento quirúrgico fue la opción más empleada seguida del tratamiento no quirúrgico.

En el estadio I, II y desconocido la segunda opción terapéutica fue la quirúrgica.

En el estadio IV las terapias paliativas ocupan el segundo lugar en cuanto a frecuencia, alcanzando un 19,5% de los casos.

La opción sin tratamiento o tratamiento desconocido fue más frecuente en el estadio I (16,5%) (Fig 48).

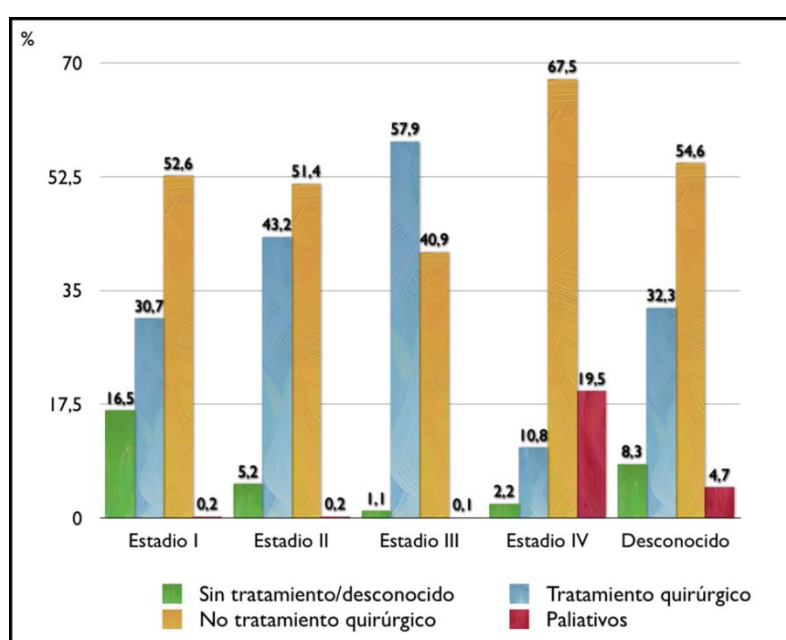


Figura 48. Estadio tumoral al diagnóstico y tratamiento agrupado

Estas diferencias no fueron debidas al azar ( $p < 0,001$ ).

### EDAD <70 Y ≥ 70 AÑOS Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS

En el grupo de menos de 70 años (Fig. 49) la opción más empleada fue la cirugía como único tratamiento seguida de la radioterapia sola o asociada a quimioterapia o a inmunoterapia.

En el grupo de 70 años o más (Fig. 50) el uso de la cirugía como único tratamiento descende hasta ocupar el cuarto puesto. La opción más empleada en este grupo fue la hormonoterapia.

En cuanto a las terapias paliativas fueron más empleadas en el grupo de 70 años o más con un 4,1% de los casos, respecto al 1,6% en el grupo de menores de 70 años.

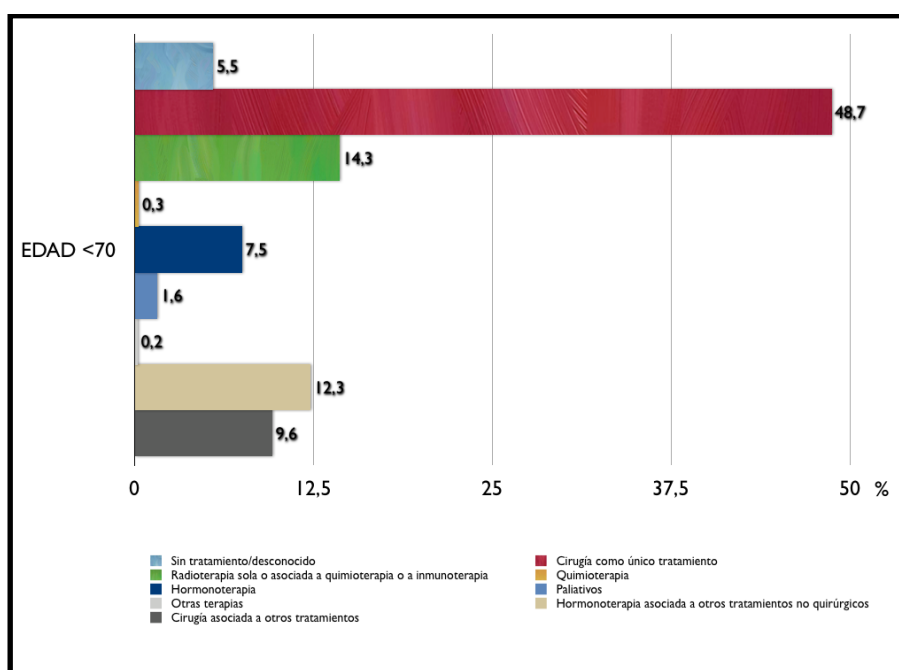


Figura 49. Tratamiento en pacientes menores a 70 años

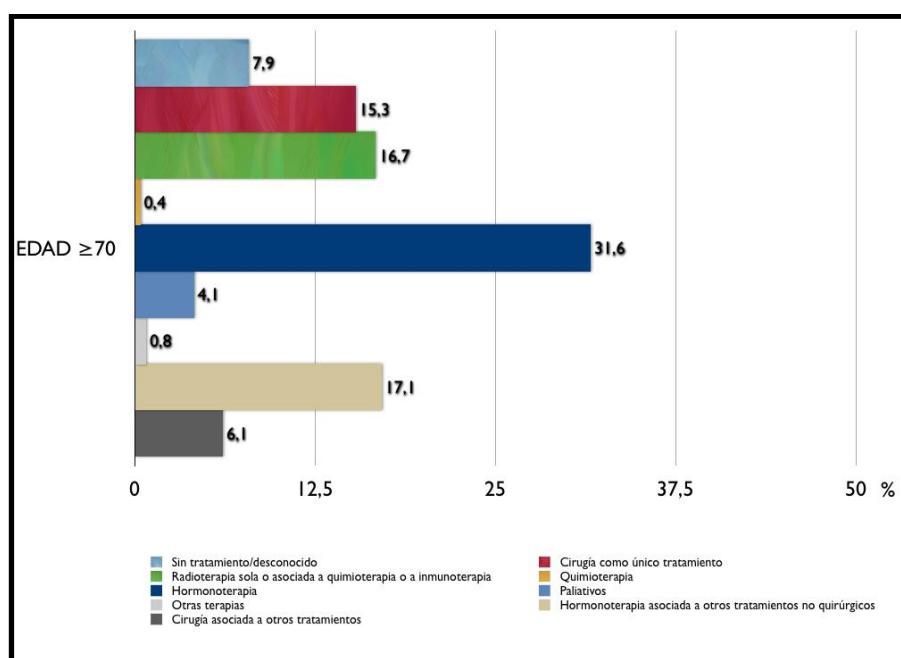


Figura 50. Tratamiento en pacientes con 70 años o más

---

## MORTALIDAD

---

---

### CAUSA DE LA MUERTE

---

De los 13.965 casos diagnosticados al estudiar la mortalidad, no hemos tenido en cuenta aquellos sujetos que desconocemos si permanecen vivos o han fallecido en el momento del estudio y aquellos que han fallecido por causas ajenas al tumor. El número de sujetos estudiados es de 13.323 casos.

El 83,7% de los pacientes estaban vivos a fecha del cierre del estudio (11,145 casos) y el 16,3% habían fallecido (2,178 casos)(Fig. 51).

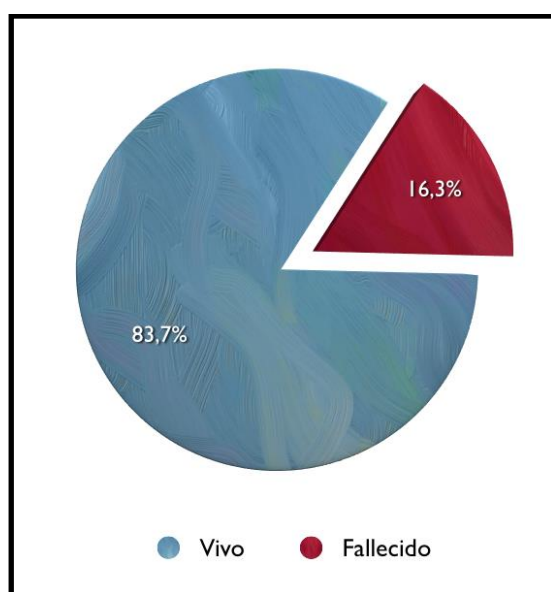


Figura 51. Porcentaje de pacientes vivos/fallecidos al final de estudio

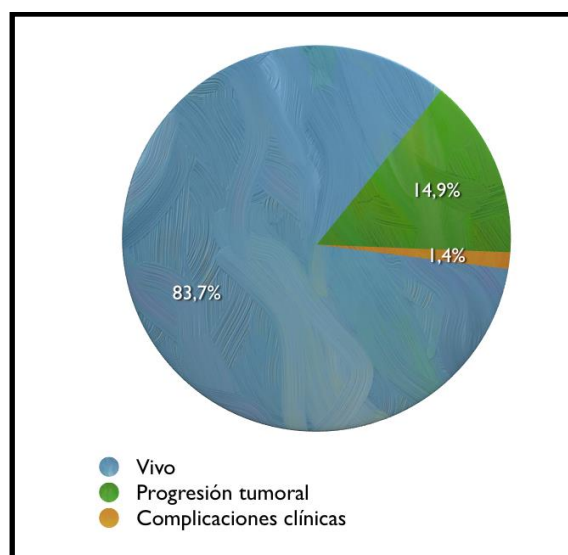


Figura 52. Causas de la muerte

El análisis de la causas de la muerte arrojó los siguientes datos (Fig. 52):

El 14,9% falleció a causa de la progresión tumoral (1.989 casos) y el 1,4% debido a complicaciones clínicas (189 casos)

#### ESTADO VITAL Y EDAD AGRUPADA EN DECENIOS

Se aprecia una elevación del porcentaje de pacientes fallecidos conforme aumenta la edad. Es importante reseñar que los resultados del grupo de 25-34 años y de 35-44 años se deben a que estos grupos contienen un bajo número de pacientes, concretamente 7 pacientes (6 vivos y 1 fallecido) en el grupo de 25-34 años y 24 pacientes (22 vivos y 2 fallecidos) en el grupo de 35-44 años (Fig. 53).

Estas diferencias no fueron debidas al azar ( $p < 0,001$ ).

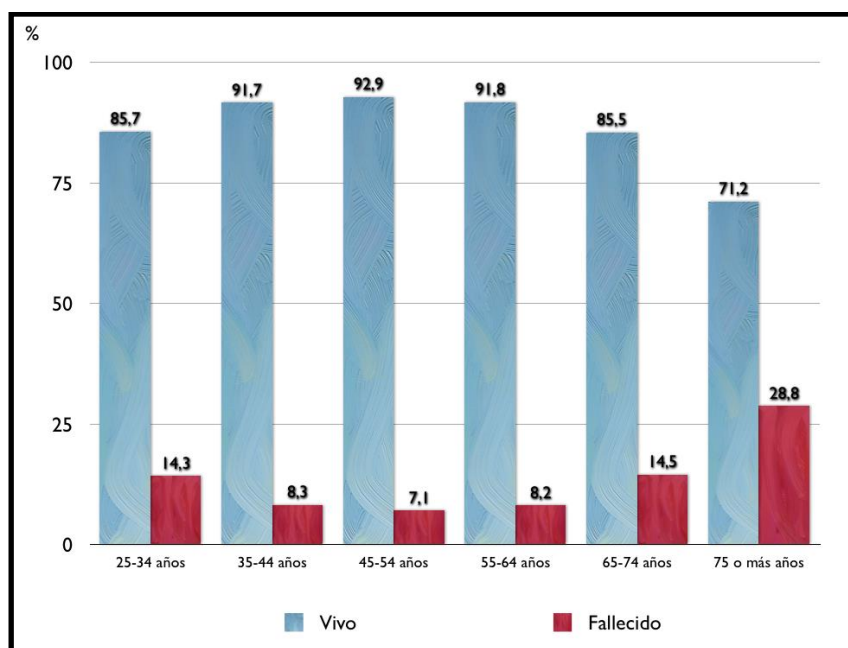


Figura 53. Estado vital y edad agrupada en decenios

#### ESTADO VITAL Y EDAD <70 Y ≥ 70 AÑOS

Al cierre del estudio el 90,6% de los pacientes menores de 70 años permanecían vivos, mientras que solo el 76,6% de los de 70 años o más no habían fallecido (Fig. 54).

Se aprecia un mayor porcentaje de pacientes fallecidos en el grupo de 70 años o más con un 70,7% del total de los fallecidos (Fig. 55).

Estas diferencias no fueron debidas al azar ( $p < 0,001$ ).

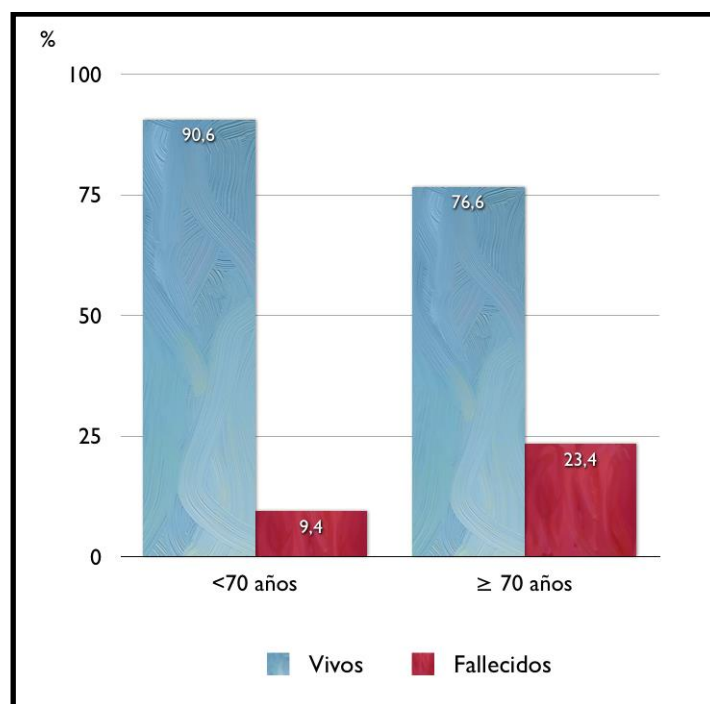


Figura 54. Estado vital en pacientes &lt;70 y ≥ 70 años

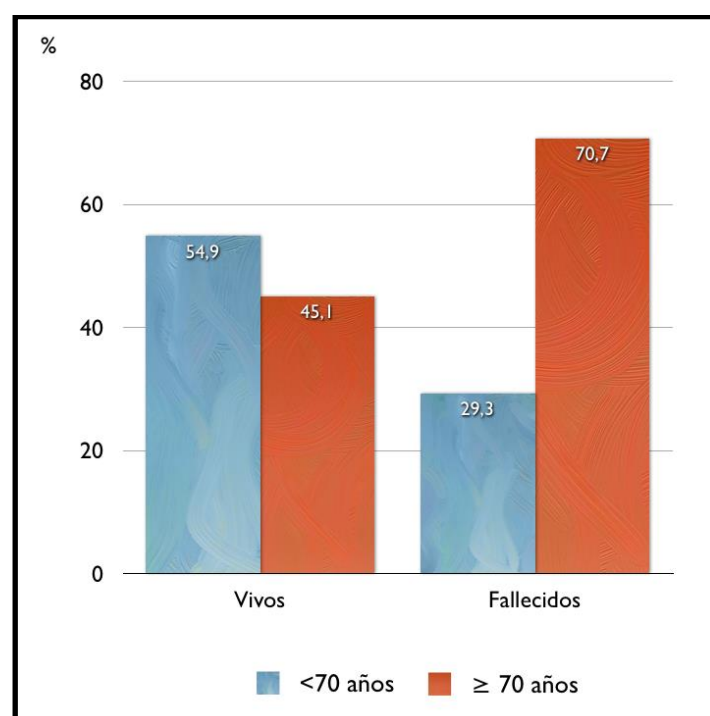


Figura 55. Distribución de edades en pacientes vivos o fallecidos

## ESTADO VITAL E HISTOLOGÍA AGRUPADA

El grupo que muestra un mayor porcentaje de pacientes fallecidos es el de tumor sin confirmación histológica (78,4%) seguido del de otros carcinomas (40,2%).

El grupo histológico con menos pacientes fallecidos en proporción es el de adenocarcinoma con un 15,4% (Fig. 56).

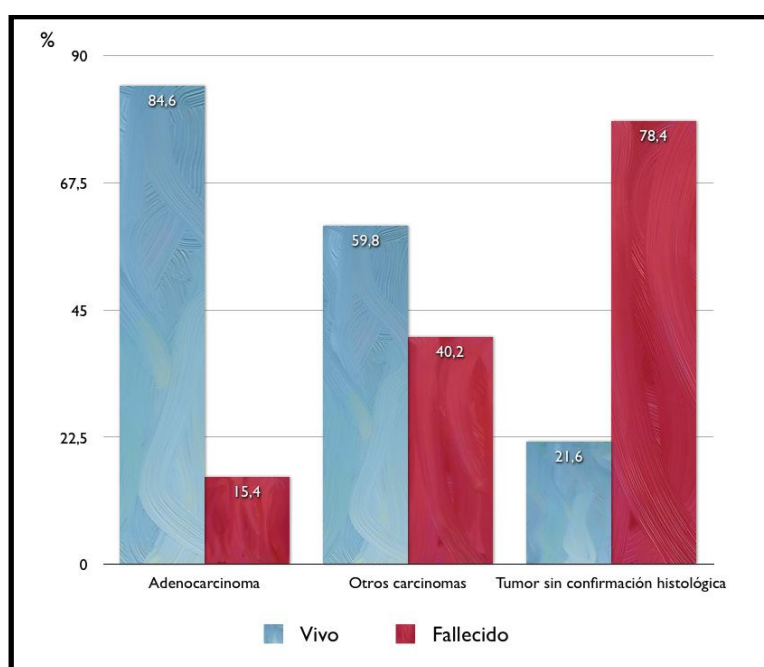


Figura 56. Estado vital e histología agrupada

Estos resultados fueron estadísticamente **significativos** ( $p < 0,001$ ).



## ESTADO VITAL Y EXTENSIÓN TUMORAL

Se objetivó que existe un mayor porcentaje de fallecidos conforme avanza la extensión tumoral, alcanzando su máximo en los tumores diseminados con un 60,6% de pacientes fallecidos.

En los tumores con extensión desconocida sólo se constató un 8,1% de pacientes fallecidos (Fig. 57).

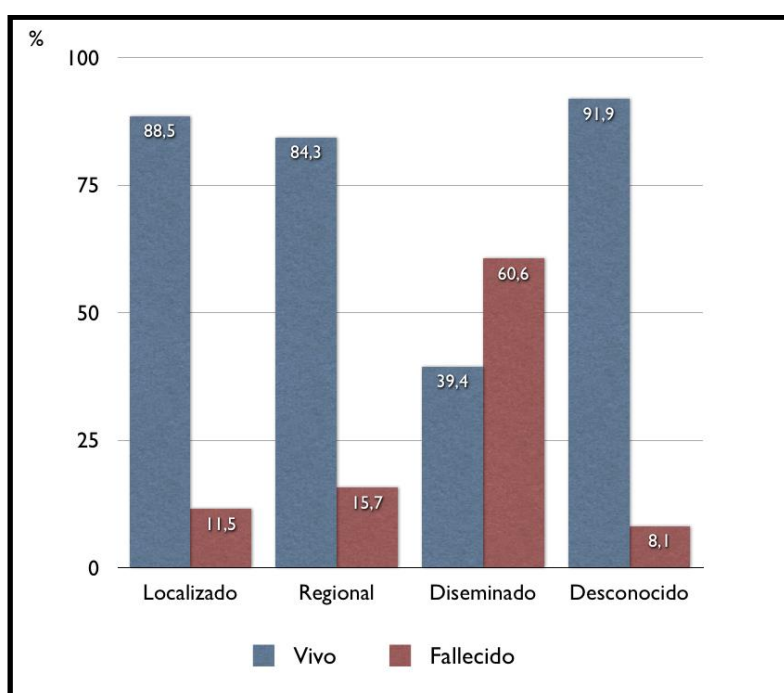


Figura 57. Estado vital y extensión tumoral.

Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

### ESTADO VITAL Y ESTADIO TUMORAL

Los pacientes vivos en los estadios I,II y III, al final del estudio, superaron el 90%.

En el estadio IV se apreció un descenso del porcentaje de pacientes vivos (61,6%).

Un 65,1% de los pacientes con un estadio desconocido al momento del diagnóstico permanecían vivos al momento del cierre del estudio (Fig. 58).

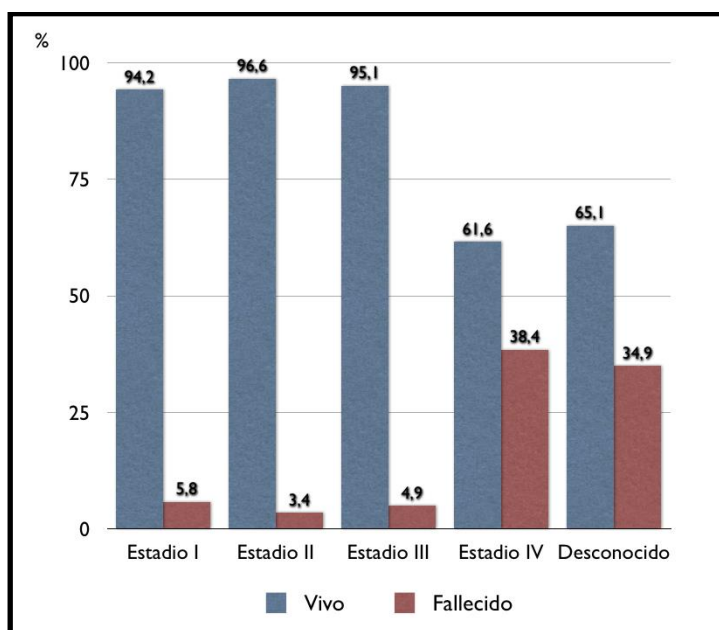


Figura 58. Estado vital y estadio tumoral

Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

### ESTADO VITAL Y TRATAMIENTO

El análisis de los datos mostró que el mayor porcentaje de pacientes vivos al final del estudio correspondió a aquellos que recibieron, por orden descendente, radioterapia, cirugía y radioterapia asociada a otros tratamientos, todos por encima de un 90%. Por el contrario, el grupo que presentó un menor porcentaje de pacientes vivos al final del estudio fue el que recibió cuidados paliativos (Tabla 26).

Estas diferencias no fueron debidas al azar ( $p < 0,001$ ).

Tabla 26. Estado vital y tratamiento

| <b>%</b>  | <b>Fallecido</b> | <b>Vivo</b> |
|---|------------------|-------------|
| <b>Sin tratamiento/ desconocido</b>                       | 14,6             | 85,4        |
| <b>Cirugía</b>  | 7,5              | 92,5        |
| <b>Radioterapia</b>                                       | 5,7              | 94,3        |
| <b>Quimioterapia sola o asociada a otros tratamientos</b> | 41,9             | 58,1        |
| <b>Hormonoterapia</b>                                     | 34,4             | 65,6        |
| <b>Paliativos</b>   | 72,2             | 27,8        |
| <b>Otros tratamientos</b>                                 | 18,6             | 81,4        |
| <b>Cirugía asociada a otros tratamientos</b>              | 19,9             | 80,1        |
| <b>Radioterapia asociada a otros tratamiento</b>          | 8,4              | 91,6        |
| <b>Hormonoterapia asociado a otros tratamientos</b>       | 10,5             | 89,5        |

## ESTADO VITAL Y TRATAMIENTO AGRUPADO

En los pacientes vivos al final del estudio el tratamiento no quirúrgico fue la opción más empleada (50,7%), seguido del tratamiento quirúrgico (41,7%).

En los pacientes fallecidos se objetivó un aumento de las técnicas no quirúrgicas junto con un descenso del empleo de las técnicas quirúrgicas. Se objetivó, asimismo, en este grupo, un aumento en el porcentaje del uso de cuidados paliativos (Fig. 59).

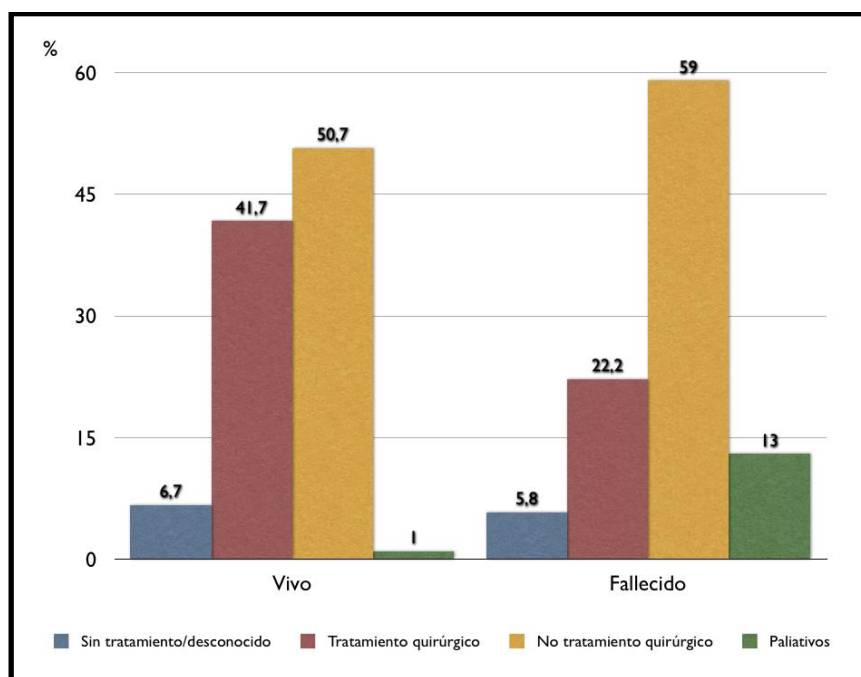


Figura 59. Estado vital y tratamiento agrupado

Estas diferencias no fueron debidas al azar ( $p < 0,001$ ).

## ESTADO VITAL Y PERIODO DEL ESTUDIO EN QUINQUENIOS

Se objetivó un incremento en el porcentaje de pacientes vivos según progresamos en los quinquenios del estudio con la consiguiente disminución del porcentaje de pacientes fallecidos. Reseñar que el último grupo recoge únicamente los 3 últimos años del estudio (Fig. 60).

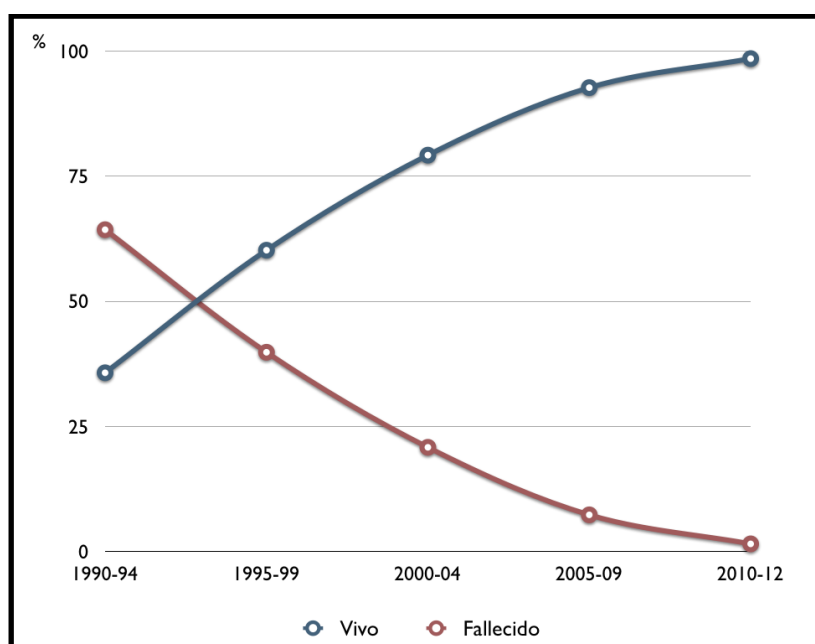


Figura 60. Estado vital y periodo del estudio en quinquenios

Estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

## ESTADO VITAL Y PERIODO DEL ESTUDIO EN DECENIOS

Se aprecia un importante aumento del porcentaje de pacientes vivos en el segundo decenio. Únicamente reseñar que el último decenio recoge los últimos 12 años del estudio (Fig. 61).

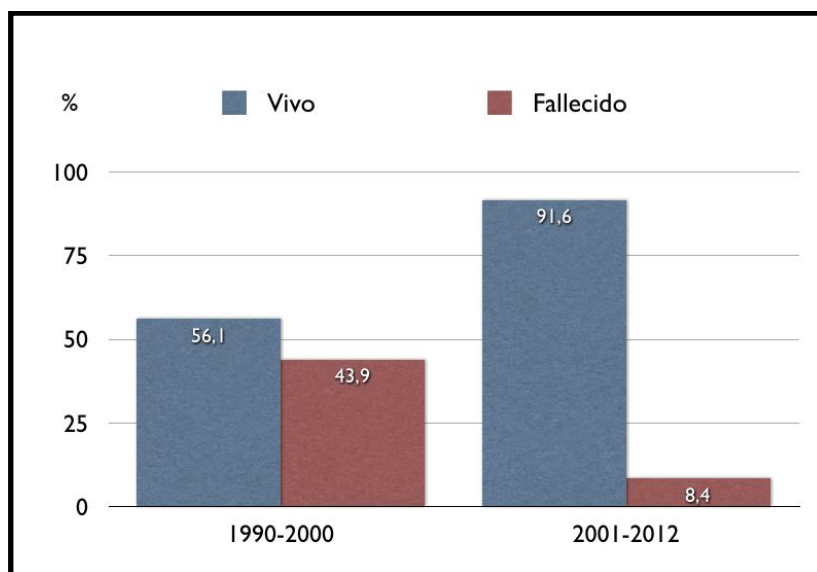


Figura 61. Estado vital y periodo del estudio en decenios

## ESTIMACIÓN DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia media en nuestro estudio se ha situado en 4816,08 días con una desviación típica de 74,54. El límite inferior encontrado es de 4.669,98 y el superior de 4.962,18.

Al final del primer año del estudio un 96% de los casos permanecían vivos, a los cinco años de la supervivencia fue del 81% y a los 10 años un 63% de los pacientes continuaban con vida (tabla 27 y Fig 62)

Tabla 27. Supervivencia en el periodo estudiado

| Momento del inicio del intervalo | Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo |
|----------------------------------|---|
| Un año                           | 96%   |
| Cinco años                       | 81%   |
| Diez años                        | 63%   |

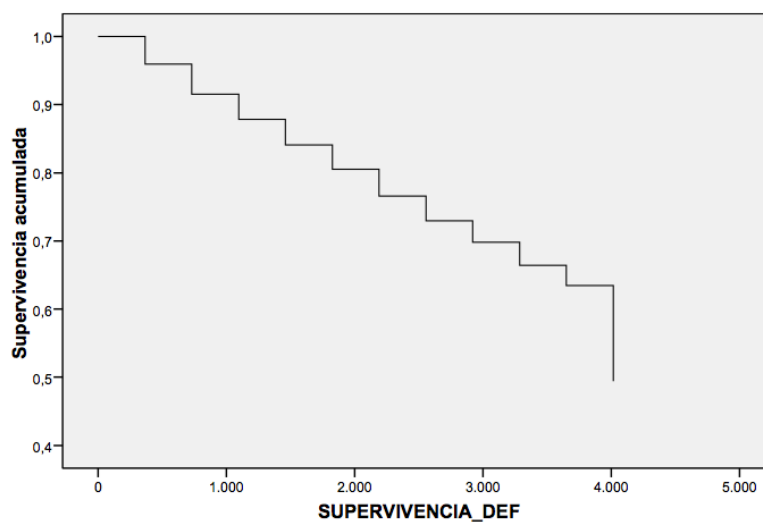


Figura 62. Supervivencia en el periodo estudiado

---

**POR EDAD**


---

La supervivencia fue menor en el grupo de pacientes con 70 años o más tanto al año como a los cinco y 10 años (tabla 28 y Fig 63). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 28. Supervivencia por edad

| Edad media         | Media de supervivencia días | Ratio de supervivencia relativa (%) |        |         |
|--------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------|---------|
|                    |                             | 1 año                               | 5 años | 10 años |
| <b>&lt;70 años</b> | 5.541,76                    | 98                                  | 88     | 75      |
| <b>≥ 70 años</b>   | 4.097,09                    | 94                                  | 73     | 53      |

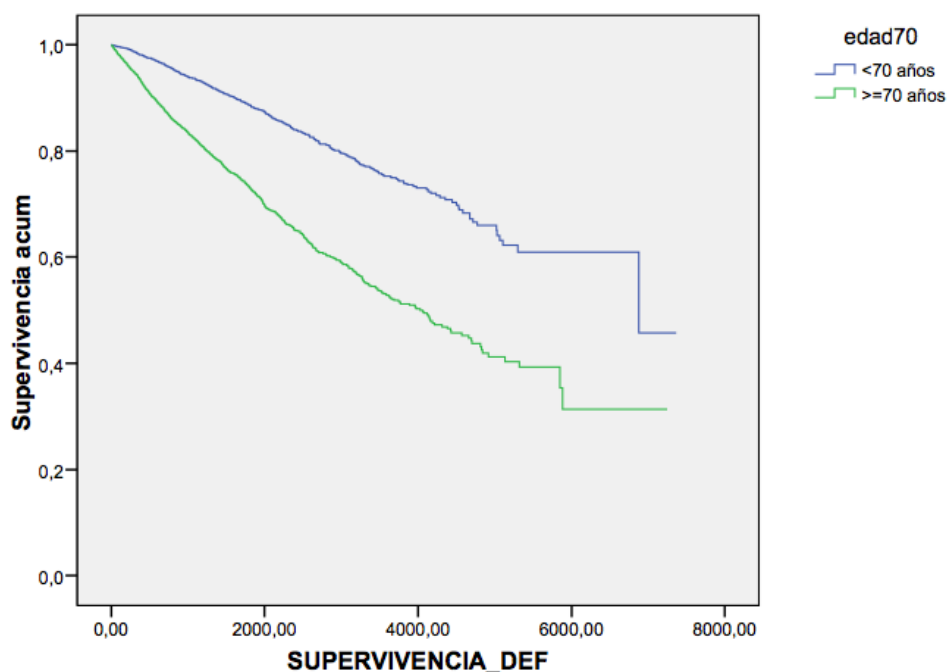


Figura 63. Supervivencia por edad



## POR HISTOLOGÍA

El tipo histológico que presentó una mayor expectativa de vida fue el adenocarcinoma con una media de supervivencia superior a dos años y medio con respecto al grupo de otros carcinomas y de casi 11 años en relación con el grupo de tumores sin confirmación histológica (tabla 29 y Fig 64). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 29. Supervivencia por histología

| Tipos histológicos                        | Media de supervivencia días | Ratio de supervivencia relativa (%) |        |         |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|--------|---------|
|   |                             | 1 año                               | 5 años | 10 años |
| <b>Adenocarcinoma</b>                     | 4.853,70                    | 96                                  | 82     | 64      |
| <b>Otros carcinomas</b>                   | 3.883,90                    | 88                                  | 63     | 45      |
| <b>Tumor sin confirmación histológica</b> | 871,95                      | 52                                  | 18     | 8       |

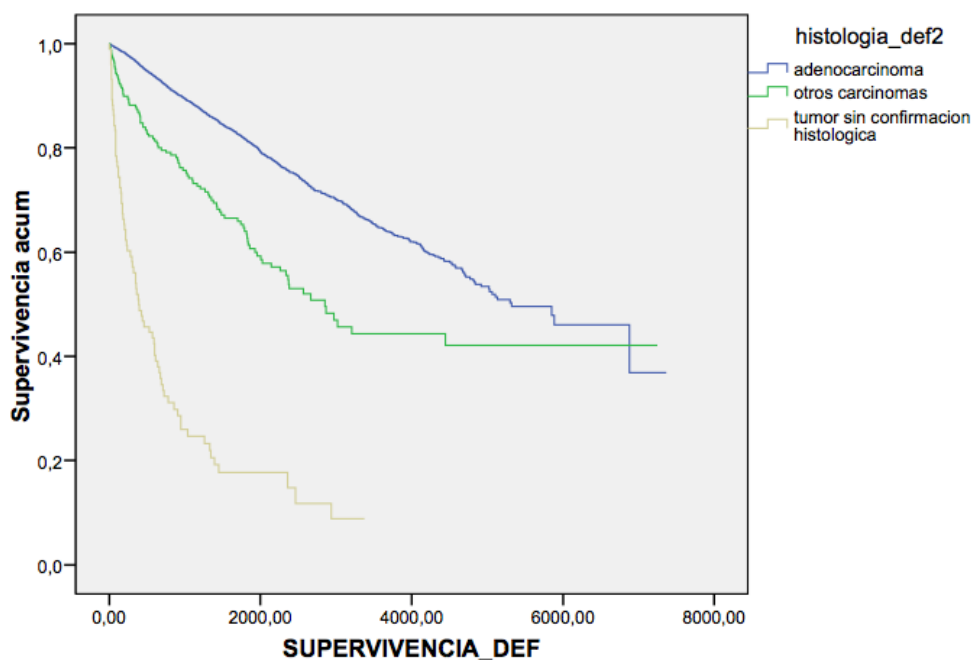


Figura 64. Supervivencia por histología

---

**POR EXTENSIÓN TUMORAL**


---

Como cabría esperar se ha objetivado una mayor supervivencia en los casos que presentaron un estadio localizado en relación con aquellos que presentaron un estadio regional, diseminado o desconocido. Aquellos con estadio localizado presentaron una supervivencia media de 14 años, superior en algo más de 1 año a los que se presentaron estadio regional, 9 años para aquellos con estadio diseminado y aproximadamente 3 años sobre los que presentaban extensión desconocida. Estos resultados no fueron debidos al azar entre todos los estadios salvo entre regional y desconocido cuyas diferencias de supervivencia no fueron estadísticamente significativas (tabla 30 y Fig 65).

Tabla 30. Supervivencia por extensión tumoral

| Extensión tumoral  | Media de supervivencia días | Ratio de supervivencia relativa (%) |        |         |
|--------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------|---------|
|                    |                             | 1 año                               | 5 años | 10 años |
| <b>Localizado</b>  | 5.140,91                    | 98                                  | 87     | 69      |
| <b>Regional</b>    | 4.701,89                    | 98                                  | 83     | 62      |
| <b>Diseminado</b>  | 1.789,13                    | 76                                  | 34     | 22      |
| <b>Desconocido</b> | 4.072,23                    | 96                                  | 84     | 76      |

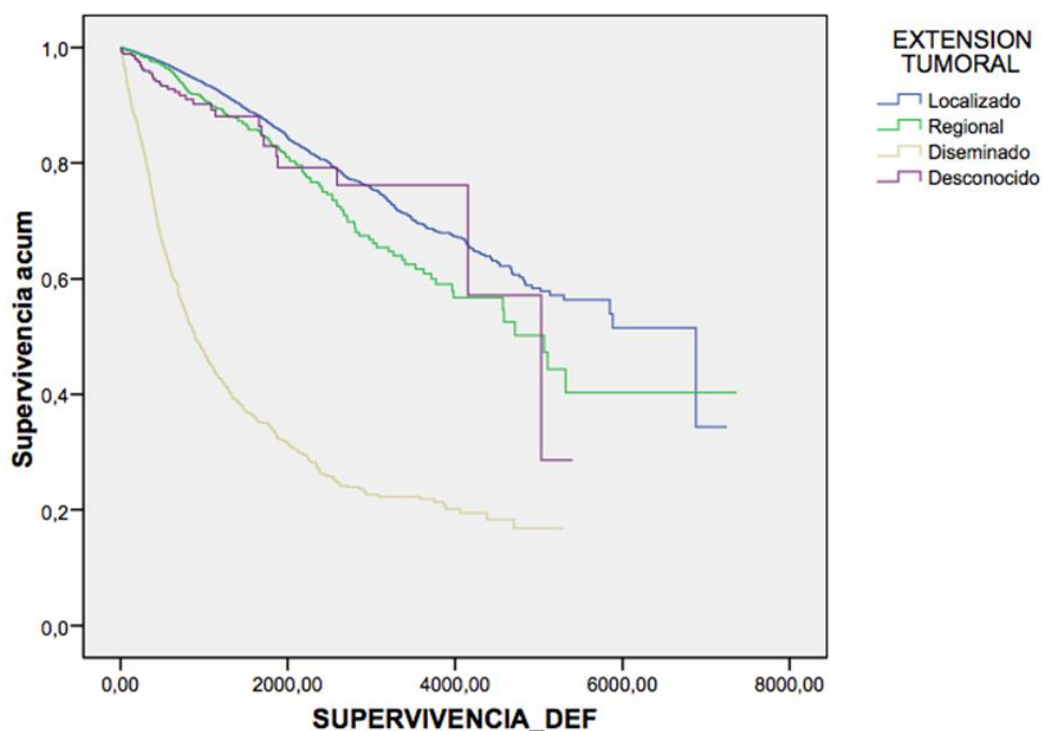


Figura 65. Supervivencia por extensión tumoral

#### POR ESTADIO TUMORAL

El estadio que mayor supervivencia presentó al año fue el III (100%), seguido del I y II, ambos con el 99%.

El estadio presentó mayor supervivencia a los 5 y 10 años fue el II seguido del I.

El estadio con menor supervivencia fue el IV (tabla 31 y Fig 66).

Todas estas diferencias no fueron debidas al azar salvo la relación entre estadio I y III que no fue estadísticamente significativa.

Tabla 31. Supervivencia por estadio tumoral

| Estadio tumoral | Media de superviven-<br>cia días | Ratio de supervivencia relativa (%) |        |         |
|-----------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------|---------|
|                 |                                  | 1 año                               | 5 años | 10 años |
| Estadio I       | 5086,99                          | 99                                  | 90     | 71      |
| Estadio II      | 5072,95                          | 99                                  | 94     | 83      |
| Estadio III     | 4339,89                          | 100                                 | 89     | 65      |
| Estadio IV      | 2117,30                          | 82                                  | 51     | 30      |
| Desconocido     | 4333,51                          | 93                                  | 72     | 55      |

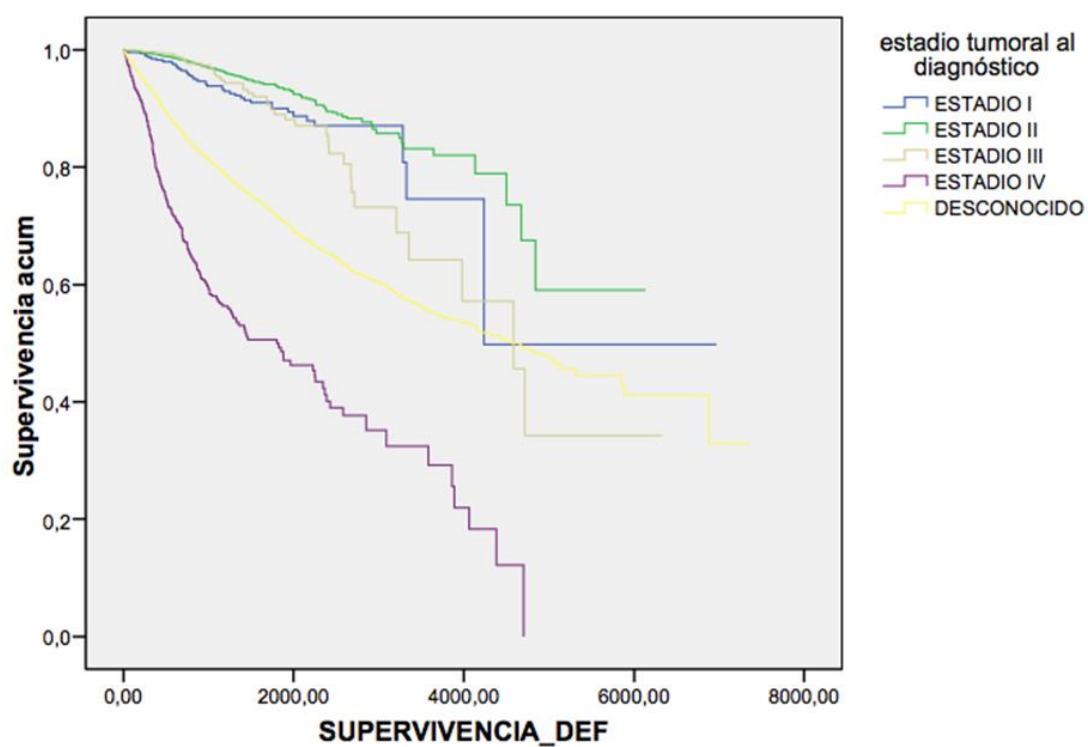


Figura 66. Supervivencia por estadio tumoral

---

## POR TRATAMIENTO

---

El tratamiento con mayor supervivencia al año fue la radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia con un 99%, seguida de la cirugía como único tratamiento, la hormonoterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos y la cirugía asociada a otros tratamientos, todas con un 98%.

Los tratamientos con mayor supervivencia a los 5 y 10 años fueron la radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia junto con la cirugía como único tratamiento.

Los tratamientos paliativos fueron los que menos supervivencia mostraron tanto al año como a los cinco y diez años (tabla 32 y Fig 67).

Los resultados no fueron debidos al azar salvo las siguientes relaciones que no mostraron significación estadística:

Sin tratamiento/desconocido y otras terapias.

Cirugía como tratamiento único y radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia.

Cirugía asociada a otros tratamientos y hormonoterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos.

Quimioterapia y hormonoterapia.

Otras terapias y hormonoterapia.

Otras terapias y hormonoterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos.

Otras terapias y cirugía asociada a otros tratamientos.

Tabla 32. Supervivencia por tratamiento

| Tratamiento  | Media de supervivencia días | Ratio de supervivencia relativa (%) |        |         |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|--------|---------|
|  |                             | 1 año                               | 5 años | 10 años |
| Sin tratamiento/desconocido                                  | 3993,90                     | 94                                  | 76     | 57      |
| Cirugía como único tratamiento                               | 5559,40                     | 98                                  | 91     | 79      |
| Radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia | 5282,20                     | 99                                  | 91     | 79      |
| Quimioterapia  | 2957,28                     | 85                                  | 59     | 41      |
| Hormonoterapia   | 3343,22                     | 92                                  | 65     | 42      |
| Paliativos   | 1309,02                     | 65                                  | 26     | 15      |
| Otras terapias   | 3233,30                     | 95                                  | 81     | 56      |
| Hormonoterapia asociada a otros tratamientos no quirúrgicos  | 4317,47                     | 98                                  | 86     | 69      |
| Cirugía asociada a otros tratamientos                        | 5067,98                     | 98                                  | 82     | 65      |

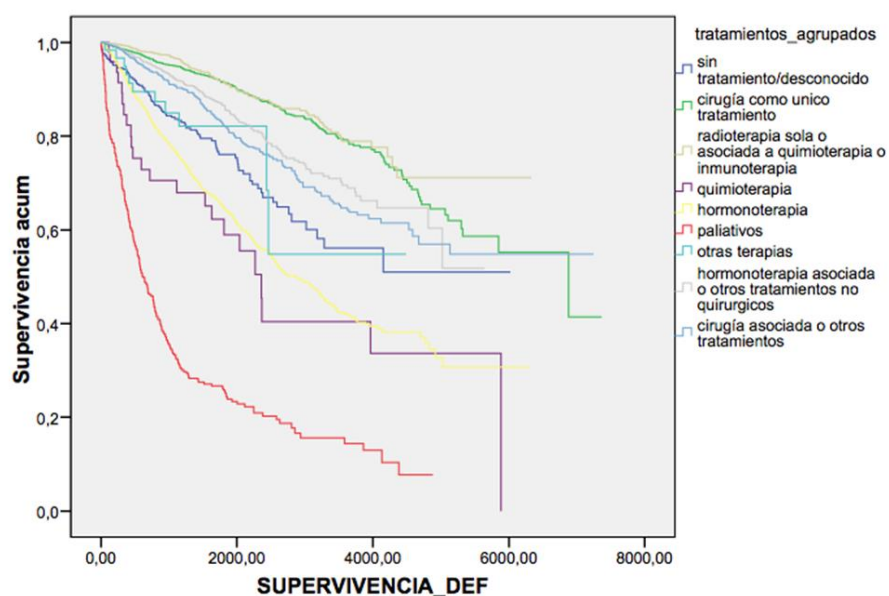


Figura 67. Supervivencia por tratamiento

La opción con mayor supervivencia tanto al año como a los cinco y diez años correspondió al grupo que recibió tratamiento quirúrgico, seguido del grupo de tratamiento no quirúrgico, del que no tuvo tratamiento o fue desconocido y por último de aquel que recibió tratamientos paliativos (tabla 33 y Fig.68). Estos resultados no fueron debidos al azar.

Tabla 33. Supervivencia por tratamiento agrupado

| Tratamiento                 | Media de supervivencia días | Ratio de supervivencia relativa (%) |        |         |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------|---------|
|                             |                             | 1 año                               | 5 años | 10 años |
| Sin tratamiento/desconocido | 3994,24                     | 94                                  | 76     | 57      |
| Tratamiento quirúrgico      | 5469,11                     | 98                                  | 89     | 75      |
| No tratamiento quirúrgico   | 4212,88                     | 96                                  | 79     | 59      |
| Paliativos                  | 1309,02                     | 65                                  | 26     | 15      |

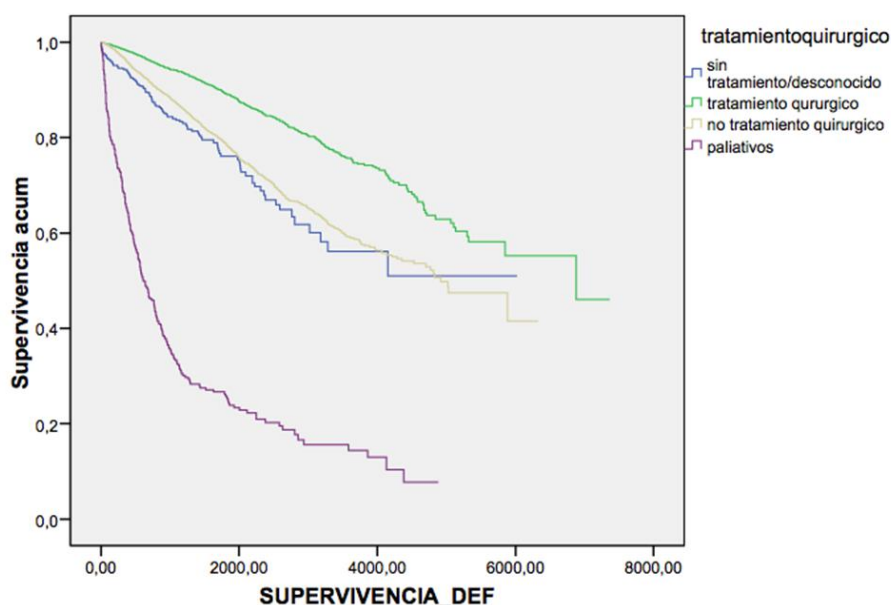


Figura 68. Supervivencia por tratamiento agrupado

### TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

La opción con mayor supervivencia fue la de aquel grupo que no desarrolló un segundo tumor, seguida de aquellos que si lo desarrollaron tanto verdadero (confirmado histológicamente) como diagnosticado clínicamente.

Por último el grupo de “desconocido” fue el que tuvo una media de supervivencia más baja, probablemente debido a que en este grupo se englobaron los pacientes que debido mal pronóstico se limitó el esfuerzo diagnóstico (tabla 34 y Fig.69).

Tabla 34. Supervivencia en relación a la existencia de TPM

| Tumores primarios múltiples | Media de supervivencia días | Ratio de supervivencia relativa (%) |        |         |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------|---------|
|                             |                             | 1 año                               | 5 años | 10 años |
| No                          | 4912,76                     | 96                                  | 82     | 64      |
| Si, verdadero               | 3396,42                     | 90                                  | 65     | 52      |
| Segundo tumor clínico       | 3328,78                     | 95                                  | 74     | 58      |
| Desconocido                 | 3306,97                     | 100                                 | 78     | 61      |

Función de supervivencia

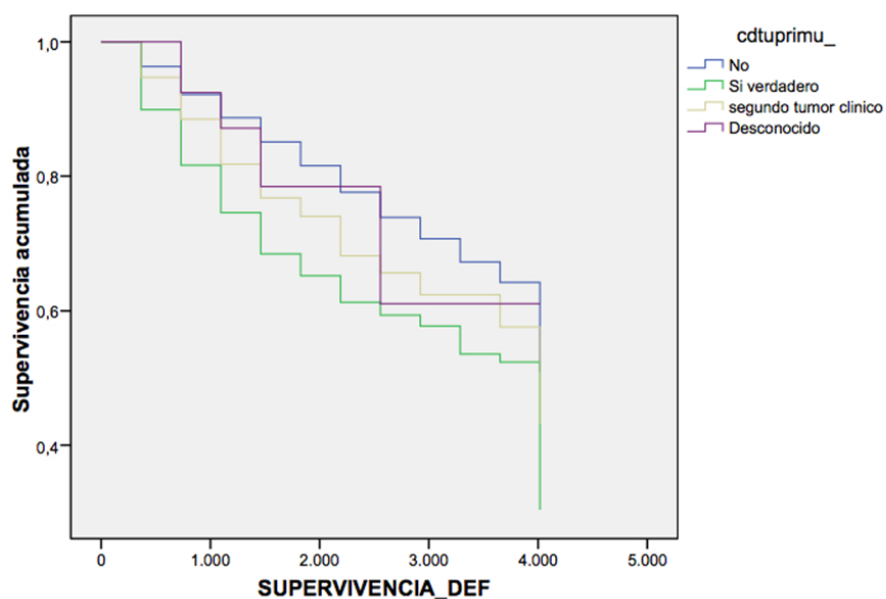


Figura 69. Supervivencia en relación a la existencia de TPM



---

## FACTORES PRONÓSTICOS DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESIÓN DE COX.

---

Se ha procedido a la construcción de un modelo que contuviera sólo las variables que nos habían dado un valor de  $p < 0,25$  en el análisis univariante de Kaplan-Meier.

---

### PRIMER MODELO DE COX

---

En este primer modelo hemos incluido las variables (tabla 35):

1. Edad corte en 70 años: menor de 70 años y mayor o igual a 70 años

- Histologías agrupadas
  - Adenocarcinoma
  - Otros carcinomas
  - Tumor sin confirmación histológica
- Extensión tumoral
  - Localizado
  - Regional
  - Diseminado
  - Desconocido
- Estadio tumoral
  - Estadio I
  - Estadio II
  - Estadio III
  - Estadio IV
  - Desconocido

- Tratamientos
  - Tratamiento quirúrgico
  - Tratamiento no quirúrgico
  - Tratamiento Paliativo
  - Sin tratamiento/ desconocido

En este modelo han resultado como **factores pronósticos negativos** para la expectativa de vida:

2. Edad: 70 o más años con respecto a tener <70 años.

- Los pacientes con una edad  $\geq 70$  años manifestaron 1,95 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,953; IC95%: 1,773-2,152) que los < 70 años ( $p < 0,0001$ ).

3. Histología: Tumor sin confirmación histológica con respecto a tener un Adenocarcinoma.

- Los pacientes en los que no ha existido confirmación histológica del tumor manifestaron 2,35 veces más riesgo de fallecimiento (OR=2,355; IC95%: 1,862-2,980) ( $p < 0,0001$ ).

4. Extensión: regional y diseminado con respecto a tener un tumor localizado

- Los pacientes con una extensión tumoral regional manifestaron 1,62 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,622; IC95%: 1,351-1,949) que los que presentaron un tumor con extensión localizada. ( $p < 0,0001$ ).

- Los pacientes con una extensión tumoral diseminada manifestaron 4,54 veces más riesgo de fallecimiento (OR=4,542; IC95%: 4,034-5,114) que los que presentaron un tumor con extensión localizada. ( $p < 0,0001$ ).

5. Estadío tumoral: Estadío IV y desconocido con respecto a tener un estadío I

○ Los pacientes con un Estadio IV manifestaron 1,96 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,960; IC95%: 1,345-2,857) que los que presentaron un Estadio I. ( $p<0,0001$ ).

○ Los pacientes con un Estadio desconocido manifestaron 2,39 veces más riesgo de fallecimiento (OR=2,393; IC95%: 1,828-3,133) que los que presentaron un Estadio I. ( $p<0,0001$ ).

6. Tratamientos: con respecto a tratamiento quirúrgico.

○ Los pacientes que recibieron tratamiento no quirúrgico manifestaron 1,34 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,347; IC95%: 1,204-1,507), que los que recibieron tratamiento quirúrgico. ( $p<0,0001$ ).

○ Los pacientes con tratamiento paliativo manifestaron 2,45 veces más riesgo de fallecimiento (OR=2,459; IC95%: 2,062-2,932), que los que recibieron tratamiento quirúrgico.

○ Los pacientes con tratamiento desconocido o sin tratamiento manifestaron 2,16 veces más riesgo de fallecimiento (OR=2,166; IC95%: 1,762-2,661), que los que recibieron cirugía como único tratamiento. ( $p<0,0001$ )

En este modelo no ha habido ningún **factor pronóstico positivo** para la expectativa de vida.

Tabla 35. Primer modelo de COX

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo<sup>b</sup>

| -2 log de la verosimilitud | Global (puntuación) |    |      | Cambio desde el paso anterior |    |      | Cambio desde el bloque anterior |    |      |
|----------------------------|---------------------|----|------|-------------------------------|----|------|---------------------------------|----|------|
|                            | Chi-cuadrado        | gl | Sig. | Chi-cuadrado                  | gl | Sig. | Chi-cuadrado                    | gl | Sig. |
| 35321,248                  | 4022,787            | 13 | ,000 | 278,278                       | 4  | ,000 | 278,278                         | 4  | ,000 |

a. Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 37602,291

b. Bloque inicial número 2. Método = Introducir

|                                    | Sig.  | Exp(B) | 95,0% IC para Exp(B) |          |
|------------------------------------|-------|--------|----------------------|----------|
|                                    |       |        | Inferior             | Superior |
| edad ≥ 70 años                     | 0,000 | 1,953  | 1,773                | 2,152    |
| Adenocarcinoma                     | 0,000 |        |                      |          |
| Otros carcinomas                   | 0,297 | 1,156  | 0,944                | 1,415    |
| Tumor sin confirmación histológica | 0,000 | 2,355  | 1,862                | 2,980    |
| Extensión tumoral localizada       | 0,000 |        |                      |          |
| Extensión tumoral regional         | 0,000 | 1,622  | 1,351                | 1,949    |
| Extensión tumoral diseminada       | 0,000 | 4,542  | 4,034                | 5,114    |
| Extensión tumoral desconocida      | 0,046 | 0,785  | 0,560                | 1,101    |
| Estadio I                          | 0,000 |        |                      |          |
| Estadio II                         | 0,317 | 0,826  | 0,567                | 1,202    |
| Estadio III                        | 0,987 | 1,004  | 0,623                | 1,617    |
| Estadio IV                         | 0,000 | 1,960  | 1,345                | 2,857    |
| Estadio desconocido                | 0,000 | 2,603  | 1,837                | 3,688    |
| tratamiento quirúrgico             | 0,000 |        |                      |          |
| Tratamiento no quirúrgico          | 0,000 | 1,347  | 1,204                | 1,507    |
| tratamiento paliativo              | 0,000 | 2,459  | 2,062                | 2,932    |
| sin tratamiento/desconocido        | 0,000 | 2,166  | 1,762                | 2,661    |

No se ha realizado un segundo modelo de Cox ya que todas las variables han sido estadísticamente significativas.







---

## PRESENTACIÓN A LO LARGO DEL PERIODO DEL ESTUDIO

---

La distribución cronológica presenta un incremento progresivo de los casos a lo largo de los quinquenios estudiados. Esta tendencia puede obedecer al hecho de haber aumentado la declaración de la enfermedad que se inicia en los hospitales públicos a finales de 1989. A esto se le suma la generalización del uso del PSA para la detección precoz de los tumores prostáticos. Estos datos concuerdan con otros estudios en otros países como EEUU, Australia y Canadá (95,118-120). Este hecho se observa también en distintos países europeos con un incremento en la incidencia del 3-4% por año desde 1990 en Holanda, Eslovaquia, Suiza y Reino Unido y del 6-7% o superior en Francia, Alemania, Letonia, España y Rusia(7).

Bray y Baade, en sus estudios, refieren un mayor aumento de la incidencia del cáncer de próstata en aquellos países con mejor calidad en la sanidad y mayor difusión del test del PSA(7,121)

En nuestro estudio, la caída de casos en el último quinquenio la achacamos a que no se trata de un quinquenio completo sino que únicamente recoge los tres últimos años del mismo.

---

## EDAD

---

La edad media de diagnóstico para nuestra muestra es de 69,24 años. Este dato es similar al aportado por el SEER (122), que obtiene una edad media al diagnóstico de 66 años. Otras bases de datos, como las canadienses(123) y las suecas (124) presentan edades medias similares de 68 y 70,6 respectivamente.

En cuanto a la distribución etaria coincidimos con el SEER y la serie canadiense en que el pico de incidencia se encuentra entre los 65-74 años. En ese grupo etario se recogen el 44,8% de los casos en nuestra serie, el 42% en el SEER(122) y el 39% en la canadiense(123).

Coincidimos asimismo con el SEER(122) en el porcentaje de pacientes en el grupo por encima de 75 años (27,1% en nuestro estudio y 29% en el SEER) y entre los 20-64 años (28,1% en nuestro estudio y 29% en el SEER), si bien nuestro estudio incluye un rango de edad algo disminuido con respecto al del SEER, siendo de 25-64 años-



De forma menos específica Baade (121) coincide en que el cáncer prostático es más frecuente en los grupos por encima de los 50 años. Arias(125) en su revisión sistemática de artículos publicados entre 1990 y el 2010 también observó una mayor incidencia en este grupo de edad.

---

### HISTOLOGÍA

---

Según los datos recogidos en la literatura, el tipo histológico más frecuente de tumor maligno de próstata es el adenocarcinoma, el cual representa un 95% del total de los tumores malignos(83). Este dato concuerda con los derivados de nuestro estudio, en los que hasta un 97% de los tumores analizados correspondieron a este tipo histológico.

---

### EXTENSIÓN TUMORAL

---

En cuanto a la distribución de la extensión tumoral es similar a la aportada por el SEER. El estadio más frecuente fue el localizados (80% en nuestro estudio y 88% en el SEER), seguidos del diseminados y los de extensión regional (122). Esta distribución coincide, asimismo, con la publicada por Stattin(124) y por Tefleki(126). Este último refiere que casi el 90% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en la era del PSA presentaron un estadio organoconfinado.

En cuanto a los de estado desconocido, el porcentaje es similar al publicado por el SEER representando un 3,4% del total en nuestro estudio y 4% en el del SEER (122)

---

### TRATAMIENTO

---

Sttatin refiere en su publicación de 2014 (124) las posibles actitudes terapéuticas adoptadas en las regiones de Suecia con distintas incidencias de cáncer de próstata. Independientemente de la incidencia (alta, intermedia, baja), la terapia hormonal fue la más utilizada y posteriormente el seguimiento y la prostatectomía radical. La radioterapia fue la cuarta opción más utilizada seguida de “otros/casos perdidos”. Tanto en áreas con alta y media incidencia los porcentajes de seguimiento y prostatectomía radical están muy próximos (26,5 vs 25 y 22,9 vs 22,4 respectivamente).

En nuestro estudio obtenemos que el tratamiento no quirúrgico es el más frecuentemente empleado. No obstante al segregar los datos apreciamos, a diferencia que en el estudio de Sttatin, que el tratamiento quirúrgico ya sea aislado o asociado a otros tratamiento es más frecuente que la hormonoterapia sola o asociada a otras tratamientos.

Además llama la atención la discordancia en cuanto a porcentajes de la opción “seguimiento” entre ambos estudios. En el estudio de Sttatin (124) el seguimiento es la segunda opción más frecuente utilizada con unos porcentajes en torno al 25%, mientras que en nuestro estudio, la opción “sin tratamiento/desconocido” únicamente representa el 6,7% del total. Esto puede ser debido a el periodo de recogida de datos, más amplio en nuestro estudio (1990-2012) frente al de Sttatin (124) (2000-2009), representando una mayor variabilidad de los tratamientos en relación al tiempo.

---

#### TRATAMIENTO Y EDAD

---

Zelefsky en su estudio de 2012 (127) refiere que en pacientes por debajo de 70 años la cirugía es la opción más empleada y que en pacientes con 70 años o más o con comorbilidades lo es la radioterapia.

Nuestro estudio concuerda en que la opción más empleada en pacientes por debajo de 70 años es la cirugía.

En cuanto al grupo de 70 años o más, nuestro estudio también refleja la caída en el empleo de la cirugía como primera opción terapéutica, si bien lo hace favoreciendo el uso de la hormonoterapia. Hay que tener en cuenta que Zelevsky (127) da como opción más frecuentemente empleada en este grupo la radioterapia, si bien en su estudio únicamente evalúa el empleo de la cirugía, braquiterapia y radioterapia externa sin tener en cuenta, como en nuestro estudio, el uso de la hormonoterapia.

---

## TRATAMIENTO Y ESTADIO

---

La opción quirúrgica como pilar central del tratamiento en tumores de próstata organoconfinados queda ampliamente recogido en la literatura (128, 126).

Arias en su estudio(125) refiere que en estadios localizados (I y II) la cirugía radical es el tratamiento estándar, seguida de otras opciones como la radioterapia externa asociada o no a bloqueo hormonal.

Sooriakumaran en su estudio de 2014 (129) propone, al igual que Arias, la actitud quirúrgica como primera opción en pacientes con cáncer de próstata no metastásico por encima de la radioterapia.

Estos datos concuerdan con los derivados de nuestro estudio en los que la cirugía como único tratamiento fue la opción más empleada en estadio localizado, representando un 34,8% de los casos.

Si bien es cierto que el tratamiento aislado más frecuentemente utilizado en nuestro estudio fue la cirugía, al agruparlos en quirúrgicos o no quirúrgicos el mayor porcentaje se agrupa en los tratamientos no quirúrgicos. Esto lo achacamos a la amplia variedad de tratamientos no quirúrgicos existentes, tales como la radioterapia y la hormonoterapia aisladas o asociadas a otros tratamientos.

En estadios avanzados se considera la hormonoterapia como tratamiento estándar (130). Esto concuerda con los datos arrojados por nuestro estudio en los que observamos un claro ascenso de esta opción terapéutica en los pacientes con enfermedad avanzada.

Además en estadios avanzados apreciamos que los tratamientos paliativos se utilizan con mayor frecuencia, posiblemente debido a que en este punto de la enfermedad han sido descartados tratamiento con fines curativos y, por lo tanto, más agresivos.

---

## TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

---

Un 6% de los pacientes desarrollaron a lo largo de nuestro estudio un segundo tumor primario verdadero, un 1,6% presentaron un segundo tumor desde el punto de vista clínico y, por lo tanto, sin confirmación histológica y un 0,8% fue-

ron casos dudosos. Esta división no está recogido en el resto de estudios analizados, mostrando, únicamente la existencia o no de un segundo tumor primario.

Tomando únicamente los datos de segundo tumor primario verdadero y en relación con la literatura objetivamos que nuestros datos son similares a los aportados por Wallner en su estudio publicado en 2013 (5,7%) (131), levemente inferiores a los publicados por Mieke Van Hemelrijck en 2012 (7,4%) (132) y claramente inferiores a los publicados por Zelefsky en 2012 (10,6%) (127) o más recientemente por Lim en 2014(14,2%)(133).

Coincidiendo con el estudio de Lim(133) obtuvimos un mayor porcentaje de segundos tumores primarios conforme aumenta la edad.

El incremento progresivo del porcentaje de segundos tumores primarios en los últimos años se ha relacionado, en general, con el aumento el paralelo de la supervivencia y por lo tanto la longevidad de los pacientes. A esto se le suma el desarrollo de técnicas más precisas de diagnóstico y al seguimiento intensivo de estos pacientes.

En la literatura se recoge, al igual que en nuestro estudio, que existe una supervivencia menor en aquellos pacientes que desarrollan un segundo tumor primario a lo largo de su vida frente a aquellos que no lo presentan, así Lim en su publicación de 2014(133) presenta una supervivencia del 89,3% en pacientes con segundos tumores primarios frente a una supervivencia del 95,4% en aquellos pacientes que no lo desarrollaron.

---

## MORTALIDAD

---

La mortalidad que arroja nuestro estudio es del 16,3%. Este dato es algo superior al publicado por Kamangar para los países europeos (14,2%) (134).

En cuanto al resto de continentes, y en esta misma publicación, observamos una mayor mortalidad en Oceanía, Centro y Sudamérica, una mortalidad similar en Norteamérica y una mortalidad menor en Asia y África.

Es importante reseñar que en nuestro estudio la mortalidad muestra un claro descenso en el segundo periodo analizado (2001-2012). Esto se ve reflejado en las tablas del Globocan para países americanos como EEUU, Canadá o europeos como Francia, España o Finlandia(118)

Bray, en su estudio (7), publica que las tasas de mortalidad en Europa se han reducido en 13 de los 37 países estudiados, fundamentalmente desde 1990 y, de manera más llamativa en los países con más recursos de Europa occidental, mientras que ha aumentado en varios países de Europa del este. La desaparición de la correlación entre la incidencia y la mortalidad la relaciona con el sobrediagnóstico o la detección de tumores indolentes mediante el test del PSA. Estos datos los apoya Center (95) en su estudio descriptivo sobre los registros de cáncer de la Organización Mundial de la Salud de 53 países.

---

#### MORTALIDAD Y EDAD

---

En nuestro estudio se identifica una elevación del porcentaje de pacientes fallecidos conforme aumenta la edad, localizándose el porcentaje de mayor mortalidad en el grupo etario de 75 o más años. Esta tendencia concuerda con publicada por el SEER(122), en la cual un 70% del total de fallecidos se sitúan por encima de los 75 años.

Estos datos concuerdan, asimismo, con el estudio de la población de Méjico, de Sánchez Barriga(135).

Únicamente reseñar que en dicho estudio se publica una reducción de la mortalidad por encima del grupo de edad de 80-84 años, dato no valorado en nuestro estudio. Analizando sus datos es cierto que existe una clara reducción del número de fallecidos, probablemente por dos factores, primero, que pocos pacientes llegan a estas edades avanzadas, y segundo, que probablemente haya un mayor número de fallecidos por otras entidades en este grupo etario. En cuanto a porcentaje de fallecidos la reducción de la mortalidad es mínima, pasando de un 19,7% en el grupo de 75-79 años a un 19,2% en el grupo de 80-84 años. De hecho en sus conclusiones finales refiere únicamente un incremento significativo de la mortalidad con la edad.

Nuestros datos también son similares a los publicados por Collin(136)en los que refiere una mortalidad inferior en los grupos de pacientes más jóvenes.

---

#### SUPERVIVENCIA

---

Según datos de la GLOBOCAN(118) existe una clara mejoría de la supervivencia en los últimos 25 años, debido, por un lado por el diagnóstico precoz de tu-

mores asintomáticos y por otro por la mejora de los tratamientos empleados. Esto se ve reflejado en nuestro estudio con el aumento de pacientes vivos a lo largo del periodo estudiado.

En nuestro estudio la supervivencia relativa al año, a los cinco años y a los 10 años es del 96%, 81% y 63% respectivamente.

Estos datos son similares a los derivados del análisis de las bases de datos del Reino Unido en los que la supervivencia al año es del 93,5%, a los 5 años del 81,4% y a los 10 años del 68,5% (Cancer research UK).

La supervivencia es mejor en los datos aportados por el SEER en el periodo de 1988 a 2001(122) y en los derivados de las bases de datos canadienses (123) sobretodo a los 10 años. El SEER presenta una supervivencia del 100%, 97,6% y 91,7% al año, a los cinco años y a los 10 años respectivamente y las bases de datos canadienses presentan una supervivencia del 98,3% al años, 94,9% a los cinco años y del 91,3% a los 10 años.

En la región Asia-Pacífico (121) existe una gran disparidad en la supervivencia. Se ha publicado una supervivencia a los 5 años del 85% y superior en Nueva Zelanda, Australia, Japón, Singapur y Korea del Sur mientras que en diversas zonas de China y Tailandia únicamente existe una supervivencia del 30-40% a los 5 años.

---

#### POR ESTADIO

---

Baade postula en su estudio (121) que uno de los principales factores pronósticos es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con una supervivencia mucho mayor en los pacientes con enfermedad localizada respecto a aquellos con enfermedad avanzada. Valga como ejemplo Japón en los que la supervivencia a los 5 años es cercana al 100% en el estadio localizado, del 87% en el regional y del 40% en el diseminado.

Esta tendencia coincide, como cabría esperar, con los datos derivados de nuestro estudio en los que observamos una supervivencia a los 5 años de 87% en los pacientes con enfermedad localizada, del 83% en la extensión regional y del 34% en aquellos que al momento del diagnóstico presentaron enfermedad diseminada.

Los datos de supervivencia aportados por el SEER mantienen esta tendencia, si bien muestran una supervivencia mayor que en nuestro estudio en todos los segmentos estudiados (122).

De este modo presentan la siguiente supervivencia relativa: estadio localizado, al año 100%, a los 5 años de 100% y a los 10 años 99,5% frente al 98%, 87% y 69% en nuestro estudio; estadio regional, 100%, 96% y 92,1% frente al 98%, 83% y 62% respectivamente en nuestro estudio y enfermedad a distancia del 82,8%, 35,4% y 19% frente al 76%, 34% y 22% en nuestro estudio.

En cuanto a la enfermedad con estadio desconocido los datos aportados por el SEER son también discretamente mejores, con una supervivencia del 99% al año, del 90,5% a los cinco años y del 79,7% a los 10 años, frente al 96%, 84% y 76% en nuestro estudio.

---

#### POR EDAD

---

En nuestro estudio observamos una menor supervivencia relativa en los pacientes por encima de 70 años. Esto dato concuerda con el aportado por Ellison(123) que muestra una supervivencia relativa a los 5 años del 86,5% en los pacientes de 75 a 99 años frente al 97,7 y 97,9% en los grupos de 55 a 64 y 65 a 74 años respectivamente.

---

#### MODELO DE COX

---

El objetivo del modelo de Cox es estudiar y ponderar los factores que pueden actuar como pronósticos con respecto a la variable de salida que, en nuestro caso, es la expectativa de vida.

El modelo pretende establecer una relación entre una variable de riesgo y el efecto de otras variables independientes, explicando cambios en esta función de riesgo.

Nosotros hemos utilizado el análisis multivariante (regresión logística múltiple), que es el más parecido a la regresión de Cox.

En la regresión logística, la variable independiente ha de ser binaria. En nuestro caso queremos ver cómo interactúan las distintas variables que pueden tener efecto en la supervivencia desde el diagnóstico hasta completar el tratamiento.(137)

Se pretende estudiar todas las variables consideradas en el análisis que mostraron una  $p < 0,25$  y ver si, en realidad, tienen impacto en la supervivencia.

La ventaja del método es que es muy preciso aunque muy laborioso, puesto que su estabilidad se afecta por diferencias muy pequeñas.

Se emplea desde hace relativamente poco tiempo a la hora de estudiar la supervivencia .

---

### EDAD

---

El hecho de pertenecer al grupo etario de 70 y más años se ha comportado como un factor pronóstico negativo de la expectativa de vida en comparación con los menores de esa edad.

Leborgne(138,139) encontró que la edad se comporta como un factor pronóstico independiente junto con el control bioquímico y la presencia de metástasis a distancia. Estos resultados también son concordantes con los estudios de Robin(140) coincidiendo con los datos obtenidos de nuestro estudio.

No obstante, en la mayoría de los artículos revisados la edad no es un factor pronóstico independiente de la expectativa de vida.

En los estudios de Gunnar y Bechis(141,142) cuando interactúan las variables tratamiento y grupos de riesgo, la edad no fue un factor predictor independiente de la mortalidad por cáncer de próstata. Según este autor estos hallazgos sugieren que la poca utilización de tratamientos potencialmente curativos entre los hombres de edad avanzada puede explicar en parte las mayores tasas de mortalidad específicas por cáncer observadas al aumentar la edad. Otros autores como Díaz Gravalos(143) y Allepuz(144) coinciden en que la edad no se comporta como factor pronóstico independiente respecto a la supervivencia del cáncer de próstata.

---

### HISTOLOGÍA

---

Los tumores sin confirmación histológica hacen referencia a pacientes que han fallecido sin llegar a realizar biopsia para determinar la histología (78%) o bien porque por no se ha recogido la histología en la historia clínica (22%).

Teniendo en cuenta este factor es congruente que tener un tumor sin confirmación histológica sea un factor pronóstico negativo de la expectativa de vida en



nuestro estudio; ahora bien consideramos que este hecho no debemos considerarlo como tal ya que sin confirmación histológica no es en sí una histología.

---

### EXTENSIÓN Y ESTADIO

---

Nos hemos encontrado con la dificultad a la hora de discutir el COX ya que la mayoría de autores como por ejemplo (140-142,144) utilizan la clasificación de TNM y el Gleason. A mayor TNM y grado se comportan como factores pronóstico negativo. Análogamente la extensión de nuestro estudio se comporta como un factores pronósticos negativos la extensión regional y diseminados respecto a la extensión localizada.

El estadio tumoral IV y desconocido en nuestro estudio se mostrado como un factor pronóstico negativo. Como se ha comentado previamente, en la literatura se encuentra una mayor supervivencia a menor grado.

---

### TRATAMIENTO

---

En nuestro estudio se observa que los tratamientos no quirúrgico, paliativo o desconocido son factor pronóstico negativo respecto al tratamiento quirúrgico. Coincidimos con Bechis(142), que en su estudio hace mención a que los tratamientos paliativos y radioterapia son factores pronósticos negativos en comparación con prostatectomía. Gunnar(141) en su serie también encuentra el tipo de tratamiento como variable independiente en la supervivencia del cáncer de próstata, aunque éste los agrupa en tratamientos curativos y tratamientos paliativos. Otros autores como Ojea Calvo(145) también coincide en que los tratamientos con intención curativa se comporta como factor positivo en la supervivencia.





1. La edad media de diagnóstico en nuestro estudio ha sido de 69,24 años (DT 8,28) con un pico de incidencia entre los 65-74 años.
2. El tipo histológico más frecuente en todos los grupos etarios ha sido el adenocarcinoma con un 97,2% de los tumores analizados. Los otros tipos histológicos y los tumores sin confirmación histológica son más frecuentes en el grupo de 70 años o más.
3. El estadio más frecuente al diagnóstico fue el regional (80%) tanto en los tipos histológicos adenocarcinoma como en otros carcinomas. En los tumores sin confirmación histológica el estadio más frecuente fue el diseminado.
4. El gesto terapéutico más empleado depende del estadio. En estadio localizado y regional el tratamiento más empleado fue la cirugía como único tratamiento y en estadio diseminado la hormonoterapia.
5. La supervivencia al año fue del 96%, a los cinco años del 81 % y del 63% a los diez años.
  - a. La supervivencia fue mayor en los pacientes menores de 70 años.
  - b. La extensión localizada fue la que presentó una mayor supervivencia.
  - c. El tipo histológico que presentó una mayor expectativa de vida fue el adenocarcinoma.
  - d. El tratamiento con mayor supervivencia al año fue la radioterapia sola o asociada a quimioterapia o inmunoterapia seguida con datos muy similares por la cirugía como único tratamiento.
  - e. Los tratamientos con mayor supervivencia a los 5 y 10 años fueron la radioterapia solo o asociada a quimioterapia o inmunoterapia junto con la cirugía como único tratamiento.
  - f. Los tratamientos paliativos fueron los que menos supervivencia mostraron tanto al año como a los cinco y diez años.

6. Los factores pronósticos negativos fueron:
  - a. Tener 70 o más años.
  - b. Tumor sin confirmación histológica vs adenocarcinoma.
  - c. Tener un tumor con extensión regional o diseminada vs extensión localizada
  - d. Tener un estadio IV o desconocido vs estadio I
  - e. Recibir tratamiento no quirúrgico vs tratamiento quirúrgico.
7. Un 6% de los pacientes desarrollaron a lo largo de nuestro estudio un segundo tumor primario verdadero, existiendo un mayor porcentaje de estos en los paciente con 70 años o más. La supervivencia fue menor en aquellos pacientes que desarrollaron un segundo tumor primario.





1. Mathers C, Fat DM, World Health Organization, Boerma JT. The Global Burden of Disease. 2008. 1 p.
2. Ferlay J, Shin H, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide. GLOBOCAN 2008: IARC cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2011 Feb 4;61(2):69–90.
4. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, Jacobs EJ, Schymura MJ, Noone AM, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. Cancer. 2012 May 1;118(9):2338–66.
5. Miller D, Zheng S, Dunn R, Sarma A. Germ-line Mutations of the Macrophage Scavenger Receptor 1 Gene. Cancer Res. 2003.
6. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. Eur J Cancer. 2010 Nov;46(17):3040–52.
7. Kvåle R, Møller B, Angelsen A, Dahl O, Fosså SD, Halvorsen OJ, et al. Regional trends in prostate cancer incidence, treatment with curative intent and mortality in Norway 1980-2007. Cancer Epidemiol. 2010 Aug;34(4):359–67.
8. Andriole G, Crawford E, Grubb R III. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. England Journal of Internal Medicine. 2009; 360: 1310-1319.
9. Schröder F, Hugosson J, Roobol M. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. The New England Journal of Medicine. 2009; 360:1320-1328.
10. Ortega GL-A, Santamaría MP. *La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.*



11. Cabanes A, Vidal E, Aragones N, Perez-Gomez B, Pollan M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Annals of Oncology*. 2010 May 1;21(suppl\_3):14–20.
12. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larranaga N, Capocaccia R, Martinez C, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals of Oncology*. 2010 May 1;21(suppl\_3):30–6.
13. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jun 16;91(12):1017–24.
14. Delongchamps NBN, Singh AA, Haas GPG. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006 Jun 30;13(3):158–68.
15. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology*. 2011 Jul;78(1):110–5.
16. Baquet CRC, Horm JWJ, Gibbs TT, Greenwald PP. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Apr 16;83(8):551–7.
17. Ingles SA, Coetzee GA, Ross RK, Henderson BE, Kolonel LN, Crocitto L, et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor haplotypes in African-Americans. *Cancer Res*. 1998 Apr 15;58(8):1620–3.
18. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Dec 20;92(24):2009–17.
19. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Mar 7;93(5):388–95.

20. Powell IJ, Banerjee M, Sakr W, Grignon D, Wood DP, Novallo M, et al. Should African-American men be tested for prostate carcinoma at an earlier age than white men? *Cancer*. 1999 Jan 15;85(2):472–7.
21. Cross CKC, Shultz DD, Malkowicz SBS, Huang WCW, Whittington RR, Tomaszewski JEJ, et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 14;20(12):2863–8.
22. Hamilton RJ, Aronson WJ, Presti JC, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, et al. Race, biochemical disease recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2202–9.
23. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol*. 1995 Apr 14;141(8):732–40.
24. Steinberg G, Carter B, Beaty T, Childs B. Family history and the risk of prostate cancer. *The prostate*. 1990; 17: 337-347.
25. Zeegers MPAM, Jellema AA, Ostrer HH. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003 Apr 14;97(8):1894–903.
26. Bruner DW, Moore D, Parlanti A. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: Systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2003; 107: 797-803.
27. Hemminki K, Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer*. 2002 Sep 15;95(6):1346–53.
28. Valeri A, Cormier L, Moineau M-P, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, et al. Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset

- is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):483–7.
29. Hemminki K, Ji J, rsti AF, Sundquist J, Lenner P. Concordance of survival in family members with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 31;26(10):1705–9.
  30. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000 Jul 13;343(2):78–85.
  31. Amundadottir LT, Sulem P, Gudmundsson J, Helgason A, Baker A, Agnarsson BA, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat Genet*. 2006 Jun;38(6):652–8.
  32. Freedman MLM, Haiman CAC, Patterson NN, McDonald GJG, Tandon AA, Waliszewska AA, et al. Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 18;103(38):14068–73.
  33. Yeager M, Orr N, Hayes RB, Jacobs KB, Kraft P, Wacholder S, et al. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24. *Nat Genet*. 2007 Apr 30;39(5):645–9.
  34. Haiman CAC, Patterson NN, Freedman MLM, Myers SRS, Pike MCM, Waliszewska AA, et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet*. 2007 Apr 30;39(5):638–44.
  35. Zheng SL, Sun J, Cheng Y, Li G, Hsu F-C, Zhu Y, et al. Association Between Two Unlinked Loci at 8q24 and Prostate Cancer Risk Among European Americans. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2007 Oct 17;99(20):1525–33.
  36. Brooks J. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Urol Oncol*. 2008 Aug 31;26(5):570–0.

37. Thomas G, Jacobs K, Yeager M, Kraft P. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet.* 2008.
38. Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson JT, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2007 Aug;39(8):977–83.
39. Zheng S, Sun J, Wiklund F, Smith S. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 358: 910-919.
40. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Aug 3;91(15):1310–6.
41. Risch HAH, McLaughlin JRJ, Cole DECD, Rosen BB, Bradley LL, Fan II, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *CORD Conference Proceedings.* 2006 Dec 5;98(23):1694–706.
42. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of High-Grade Prostate Cancer with BRCA1 and BRCA2 Founder Mutations. *Clinical Cancer Research.* 2009 Feb 1;15(3):1112–20.
43. Mitra A, Fisher C, Foster CS, Jameson C, Barbachanno Y, Bartlett J, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer.* 2008 Jan 29;98(2):502–7.
44. Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, et al. Prostate Cancer Progression and Survival in BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2007 Jun 20;99(12):929–35.
45. Narod S, Neuhausen S, Vichodez G. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *British journal of cancer.* 2008; 99: 371-374.

46. Edwards SMS, Evans DGRD, Hope QQ, Norman ARA, Barbachano YY, Bullock SS, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *CORD Conference Proceedings*. 2010 Sep 6;103(6):918–24.
47. Edgerton NN, Sirintrapun SJS, Munoz MM, Chen ZZ, Osunkoya AOA. Micro-papillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 24 cases. *CORD Conference Proceedings*. 2010 Dec 31;18(1):49–54.
48. Gallagher DJD, Feifer AA, Coleman JAJ. Genitourinary cancer predisposition syndromes. *CORD Conference Proceedings*. 2010 Sep 30;24(5):861–83.
49. Kolonel L, Nomura A. Dietary fat and prostate cancer: current status. *Journal of the National Cancer*. 1999; 91 (5): 414-428.
50. Waltz P, Chodick G. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol*. 2007 Jan;25(1):85–5.
51. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and Socioeconomic Factors in Relation to Prostate Cancer Mortality: a Cross-National Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1998 Nov 4;90(21):1637–47.
52. Gann PHP, Hennekens CHC, Sacks FMF, Grodstein FF, Giovannucci ELE, Stampfer MJM. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Feb 15;86(4):281–6.
53. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jan 5;92(1):61–8.
54. Jian L, Du C-J, Lee AH, Binns CW. Do dietary lycopene and other carotenoids protect against prostate cancer? *Int J Cancer*. 2005 Mar 1;113(6):1010–4.

55. Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, Wu AH, Gallagher RP, Wilkens LR, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Aug;9(8):795–804.
56. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 1998 Dec;9(6):553–7.
57. Kurahashi N, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20;26(36):5923–9.
58. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Jun 8;103(11):876–84.
59. Lawson KA, Wright ME, Subar A, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 16;99(10):754–64.
60. Stevens VL, McCullough ML, Diver WR, Rodriguez C, Jacobs EJ, Thun MJ, et al. Use of multivitamins and prostate cancer mortality in a large cohort of US men. *Cancer Causes Control.* 2005 Aug;16(6):643–50.
61. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic Acid and Risk of Prostate Cancer: Results From a Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Mar 9;101(6):432–5.
62. Cole B, Baron J, Sandler R. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas. *JAMA: the journal of american medical association.* 2007; 297 (21): 2351-2359.
63. Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, White E. Zinc intake from supplements and diet and prostate cancer. *Nutr Cancer.* 2009;61(2):206–15.

64. Giovannucci EE, Liu YY, Stampfer MJM, Willett WCW. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jan 31;15(2):203–10.
65. Ma J, Stampfer MJ, Gann PH, Hough HL, Giovannucci E, Kelsey KT, et al. Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 May;7(5):385–90.
66. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Dec 6;97(23):1768–77.
67. Mitrou PNP, Albanes DD, Weinstein SJS, Pietinen PP, Taylor PRP, Virtamo JJ, et al. A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer.* 2007 May 31;120(11):2466–73.
68. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 6;100(3):170–83.
69. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7;149(7):461–71–W83–8.
70. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control.* 2006 Oct;17(8):989–1003.
71. Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EE, et al. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 6;97(13):975–80.

72. Dasgupta K, Di Cesar D, Ghosn J, Rajan R, Mahmud S, Rahme E. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer occurrence. *Cancer J*. 2006 Mar;12(2):130–5.
73. Perron L, Bairati I, Moore L, Meyer F. Dosage, duration and timing of non-steroidal antiinflammatory drug use and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2003 Sep 1;106(3):409–15.
74. Salinas CAC, Kwon EME, FitzGerald LML, Feng ZZ, Nelson PSP, Ostrander EAE, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk. *CORD Conference Proceedings*. 2010 Aug 31;172(5):578–90.
75. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*. 2002 Jan;13(1):72–9.
76. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002 Jul;60(1):78–83.
77. Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete JF, Chang T-H, Gaydos CA, Zenilman JM, et al. Plasma antibodies against *Trichomonas vaginalis* and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 May;15(5):939–45.
78. Stark JRJ, Judson GG, Alderete JFJ, Mundodi VV, Kucknoor ASA, Giovannucci ELE, et al. Prospective study of *Trichomonas vaginalis* infection and prostate cancer incidence and mortality: Physicians' Health Study. *CORD Conference Proceedings*. 2009 Oct 20;101(20):1406–11.
79. Giovannucci EE, Tosteson TDT, Speizer FEF, Ascherio AA, Vessey MPM, Colditz GAG. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA*. 1993 Feb 16;269(7):878–82.
80. Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol*. 2008 Nov 30;180(6):2565–8.



81. Myles P, Evans S, Lophatananon A, Dimitropoulou P, Easton D, Key T, et al. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *Br J Cancer*. 2008 Jun 2;98(11):1852–6.
82. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. Elsevier Health Sciences; 2010. 1 p.
83. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24;349(4):366–81.
84. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1169–78.
85. Cooperberg M, Moul J. The changing face of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005.
86. Carroll PP, Coley CC, McLeod DD, Schellhammer PP, Sweat GG, Wasson JJ, et al. Prostate-specific antigen best practice policy--part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology*. 2001 Jan 31;57(2):217–24.
87. Wolf AMDA, Wender RCR, Etzioni RBR, Thompson IMI, D'Amico AVA, Volk RJR, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2010 Feb 28;60(2):70–98.
88. Liede AA, Karlan BYB, Narod SAS. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol*. 2004 Feb 14;22(4):735–42.
89. Collin SM, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Neal DE, et al. Associations of sexual dysfunction symptoms with PSA-detected localised and advanced prostate cancer: A case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *Eur J Cancer*. 2009 Nov 30;45(18):3254–61.
90. Stamey TAT. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*. 1994 Dec 31;45(1):2–12.

91. Catalona WJW, Richie JPJ, Ahmann FRF, Hudson MAM, Scardino PTP, Flanigan RCR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multi-center clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 Apr 30;151(5):1283–90.
92. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *The American College of Physicians. Annals of internal medicine*. 1997. pp. 394–406.
93. Eastham J, Riedel E, Scardino P. Variation of serum prostate-specific antigen levels. *JAMA: the journal of american medical association*. 2003; 289 (20): 2696-2700.
94. Prestigiacomo AFA, Stamey TAT. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng./ml. range in male volunteers. *J Urol*. 1996 May 31;155(6):1977–80.
95. MM Center, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2012.
96. Terakawa T, Miyake H, Kanomata N, Kumano M, Takenaka A, Fujisawao M. Inverse association between histologic inflammation in needle biopsy specimens and prostate cancer in men with serum PSA of 10-50 ng/mL. *Urology*. 2008 Nov 30;72(6):1194–7.
97. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991 Apr 24;324(17):1156–61.
98. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level. *N Engl J Med*. 2004 May 26;350(22):2239–46.
99. Catalona WJW, Smith DSD, Ornstein DKD. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate ex-

- amination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA. 1997 May 13;277(18):1452-5.
100. Makarov DVD, Humphreys EBE, Mangold LAL, Walsh PCP, Partin AWA, Epstein JIJ, et al. Pathological outcomes and biochemical progression in men with T1c prostate cancer undergoing radical prostatectomy with prostate specific antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ml. J Urol. 2006 Jul 31;176(2):554-8.
  101. D'Amico AV, Schnall M, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Tomaszewski JE, et al. Endorectal coil magnetic resonance imaging identifies locally advanced prostate cancer in select patients with clinically localized disease. Urology. 1998 Mar;51(3):449-54.
  102. Sanchez-Chapado M, Angulo JC, Ibarburen C, Aguado F, Ruiz A, Viaño J, et al. Comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, and multicoil magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of prostate cancer. Eur Urol. 1997;32(2):140-9.
  103. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen H-N, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. Radiology. 2006 Feb;238(2):597-603.
  104. Mitterberger M, Pinggera G-M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. BJU Int. 2007 Jul;100(1):47-50.
  105. Gleason DFD, Mellinger GTG. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. The Journal of Urology. 2002. 7 p.
  106. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer Staging Manual (Edge, Ajcc Cancer Staging Manual). 7 ed. Springer; 2009. 1 p.

107. Burkhard F, Schumacher M. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2005.
108. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol*. 2003 Mar;169(3):849–54.
109. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Harzmann R. The sentinel lymph node concept in prostate cancer - first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol*. 1999 Dec;36(6):595–600.
110. Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, Weckermann D, Hamm M, Keil M, et al. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol Int*. 2003;70(4):303–10.
111. Wawroschek FF, Vogt HH, Weckermann DD, Wagner TT, Hamm MM, Harzmann RR. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol*. 2001 Oct 31;166(5):1715–9.
112. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387–95.
113. Heesakkers RAM, Hövels AM, Jager GJ, van den Bosch HCM, Witjes JA, Raat HPJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol*. 2008 Aug 31;9(9):850–6.
114. Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology*. 2001 Jan;57(1):108–11.

115. Häcker A, Jeschke S, Leeb K, Prammer K, Ziegerhofer J, Sega W, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol.* 2006 Nov;176(5):2014–8–discussion2018–9.
116. Levegrün SS, Jackson AA, Zelefsky MJM, Venkatraman ESE, Skwarchuk MWM, Schlegel WW, et al. Analysis of biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer using dose-distribution variables and tumor control probability models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 14;47(5):1245–60.
117. Grimm PDP, Blasko JCJ, Sylvester JEJ, Meier RMR, Cavanagh WW. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Aug 31;51(1):31–40.
118. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2011 Feb 4;61(2):69–90.
119. Kvåle R, Auvinen A, Adami H-O, Klint A, Hernes E, Møller B, et al. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Dec 18;99(24):1881–7.
120. Baade PD, Youlten DR. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Molecular nutrition & food research.* Wiley - V C H Verlag GmbH & Co. KGaA. 2009; 53(2): 171-184.
121. Baade PD, Youlten DR, Cramb SM, Dunn J, Gardiner RA. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. *Prostate Int.* 2013 Jan 10;1(2):47–58.
122. National Cancer Institute. *Seer Survival Monograph.* BiblioGov; 2012. 1 p.

123. Ellison LF. Estimating relative survival for cancer: An analysis of bias introduced by outdated life tables. *Health Rep.* 2014 Feb 19;25(2):13–9.
124. Stattin P, Carlsson S, Holmström B, Vickers A, Hugosson J, Lilja H, et al. Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Mar 1;106(3):dju007.
125. Arias E, Astudillo P, Manterola C. Segunda neoplasia tras el tratamiento del cáncer prostático localizado. *Actas Urológicas Españolas.* 2012.
126. Tefekli A, Tunc M, Tugcu V, Esen T. Prostate cancer: all aspects. *Scientific-WorldJournal.* 2013;2013:265234.
127. Zelefsky MJ, Pei X, Teslova T, Kuk D, Magsanoc JM, Kollmeier M, et al. Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer: incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention. *BJU Int.* 2012 Nov 30;110(11):1696–701.
128. Wright JL, Izard JP, Lin DW. Surgical Management of Prostate Cancer. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2013.
129. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ.* 2014;348:g1502.
130. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Edition).* 2011 Oct 31;35(10):565–79.
131. Wallner LP, Wang R, Jacobsen SJ, Haque R. Androgen Deprivation Therapy for Treatment of Localized Prostate Cancer and Risk of Second Primary Malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Feb 1;22(2):313–6.

132. Van Hemelrijck M, Drevin L, Holmberg L, Garmo H. Primary cancers before and after prostate cancer diagnosis. *Cancer*. 2012.
133. Lim JH, You D, Jeong IG, Hong JH, Ahn H, Kim C-S. Prognosis of prostate cancer with other primary malignancies. *Korean J Urol*. 2014 May;55(5):327–34.
134. Kamangar F, Dores GM. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical Oncology*. 2006; 24 (14): 2137-2150.
135. Sánchez-Barriga JJ. Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer de próstata en los 32 estados y en las 7 regiones socio-económicas de México en el periodo 2000-2010. *Gaceta Médica de México*. 2013; 149: 576-585.
136. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol*. 2008 Apr 30;9(5):445–52.
137. MV G-R. Epidemiología del cáncer de mama en Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid.
138. Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, Curochquin R, Mezzera J, Mullin M. Factores pronósticos en radioterapia del cáncer de próstata. Importancia de la dosis y de la hormonoterapia de inducción. *Rev Med Uruguay*. 2008 Feb 11;(24):5–14.
139. Leborgne F, Leborgne JH, Zubizarreta E, Ortega B, Deus JL, Leborgne F, et al. Cáncer localizado de próstata. Experiencia de diez años con radioterapia conformal tridimensional. *Rev Med Uruguay*. 2004 Sep 24;(20):193–201.
140. Vollmer RT. Percentage of tumor in prostatectomy specimens: a study of American Veterans. *Am J Clin Pathol*. 2008 Dec 31;131(1):86–91.

141. Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E, Varenhorst E. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer*. 2005 Feb 28;103(5):943-51.
142. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of Age at Diagnosis on Prostate Cancer Treatment and Survival. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):235-41.
143. Grávalos GJD, Fernández GP, Górriz IC, García MA, Araújo SÁ, Dacosta MG. Supervivencia de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata seguidos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2006 Dec 31;39(11):603-8.
144. Losa CA, Fernando ÁB. Valor actual de la biopsia de vesículas seminales en pacientes con cáncer de próstata e influencia de la prostatectomía radical en pacientes con infiltración seminal. *Archivos Españoles de Urología*. 2006; 59 (10).
145. A OC, S LG, J RR, A AR, B RI, JM BR. ¿Puede beneficiarse un hombre de avanzada edad con cáncer de próstata Gleason 8-10 de un tratamiento con intención curativa?. *Actas Urológicas Españolas*. 2008 Mar 1;32(6):589-93.